

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4 A

Chronische Hepatitis C

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	17
Abkürzungsverzeichnis.....	18
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	22
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	23
4.2 Methodik.....	41
4.2.1 Fragestellung.....	41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	44
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	56
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	57
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	57
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	58
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	60
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	61
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	63
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	63
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	65
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	69
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	70
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	71
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	73
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	80
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	81
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	83
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	85
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	86
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	86
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	89
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	90
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	90
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	90

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	91
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	91
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	91
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	92
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	94
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	94
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	94
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	95
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	96
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	96
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	97
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	97
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	100
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	101
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	106
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	121
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	130
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	130
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	212
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	218
4.3.2.3.3.1	Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – weitere Untersuchungen	221
4.3.2.3.3.2	Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen	264
4.3.2.3.3.3	Endpunkt Lebensqualität – weitere Untersuchungen	362
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	431
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	446
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	465
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	465
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	473
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	483
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	483
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	483
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	483
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	487
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	487
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	493
4.7	Referenzliste.....	506
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		525

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	540
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	547
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	564
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	648
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	649

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zu SVR aus nicht adjustierten ITCs bei Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 1.....	28
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus nicht adjustierten ITCs zu SUE, UE mit einer Schwere ≥ 3 , Abbruch wegen UE und Anämie (RR und 95%-Konfidenzintervalle) bei Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 1.....	29
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zu UE und Anämie: direkter Vergleich LDV/SOF vs. LDV/SOF in Kombination mit RBV bei Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 1.....	30
Tabelle 4-4: Übersicht zu den zu betrachtenden Teil-Populationen entsprechend HCV-Genotyp, Intervention und Komparator	42
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Anwendung der FDC Ledipasvir/Sofosbuvir – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Anwendung von der FDC Ledipasvir/Sofosbuvir – Weitere Untersuchungen	48
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für den nicht adjustierten indirekten Vergleich..	51
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für den nicht adjustierten indirekten Vergleich bei Patienten mit Infektion durch HCV-GT 1 und Zirrhose	55
Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für den nicht adjustierten indirekten Vergleich bei Patienten mit HIV-Ko-Infektion.....	56
Tabelle 4-10: Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 bei Patienten mit CHC durch GT 1 in der Studie ION-1.....	68
Tabelle 4-11: Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 bei Patienten mit CHC durch GT 1 in der Studie ION-2.....	68
Tabelle 4-12: Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 bei Patienten mit CHC durch GT 1 in der Studie LONESTAR (Kohorte 1 mit therapienaiven Patienten).....	69
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	88
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	91
Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	92
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	92
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	93
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	93
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	95
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	96
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	96
Tabelle 4-33: Übersicht zu den in den nicht adjustierten indirekten Vergleichen untersuchten Fragestellungen	100
Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-37: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Studien, die nicht vergleichend dargestellt werden	178

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Studien für nicht adjustierten indirekten Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 ohne Zirrhose	180
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Studien für nicht adjustierten indirekten Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 mit Zirrhose.....	182
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Studien für nicht adjustierten indirekten Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT1	185
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Studien für nicht adjustierten indirekten Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 und HIV-Koinfektion.....	187
Tabelle 4-45: Nicht adjustierte indirekte Vergleiche	192
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Berücksichtigte Arme für nicht adjustierten indirekten Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 (incl. Zirrhose).....	196
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Berücksichtigte Arme für nicht adjustierten indirekten Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 mit Zirrhose	200
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Berücksichtigte Arme für nicht adjustierten indirekten Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT1.....	206
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Studien für nicht adjustierten indirekten Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 und HIV-Koinfektion	211
Tabelle 4-50: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte – weitere Untersuchungen	219
Tabelle 4-52: Operationalisierung von SVR - weitere Untersuchungen.....	221
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen – Ergebnisse der Studie SOLAR-1 bei Patienten mit dekompenzierter Zirrhose, bei denen noch keine Lebertransplantation erfolgt ist.....	226
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen – Ergebnisse der Studie SOLAR-1 bei Patienten nach Lebertransplantation	227
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen – Ergebnisse der Studie GS-US-337-0113 mit ausschließlich japanischen Patienten	228
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 (FDC LDV/SOF + RBV 12W).....	228
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 nach Versagen einer PI-basierten Triple-Therapie.....	229

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 (Studien LONESTAR und OPTIMIZE) bzw. SVR24 (alle übrigen Studien) aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)	234
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 (Studien LONESTAR und OPTIMIZE) bzw. SVR24 (alle übrigen Studien) aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 8W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)	238
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 (ION-1) bzw. SVR24 (alle übrigen Studien) aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV)	242
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt Endpunkt SVR12 (ION-1) bzw. SVR24 (alle übrigen Studien) aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 24 W vs. PEG/RBV)	243
Tabelle 4-62: Zugelassene PI-Triple-Therapieregime mit Boceprevir (BOC) bzw. Telaprevir (TEL) für therapieerfahrene Patienten (TE) mit GT1 entsprechend den Patientencharakteristika und dem Ergebnis der Vortherapie	244
Tabelle 4-63: Zugelassene Therapieregime mit der FDC SOF/LDV für therapieerfahrene Patienten (TE) mit GT1 mit bzw. ohne Zirrhose	245
Tabelle 4-64: Patientencharakteristika der Studien für die nicht-adjustieren ITC bei therapieerfahrene Patienten	248
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 (ELECTRON (Part 6), GS-US-337-0121, ION-2, LONESTAR, ATTAIN) bzw. SVR24 (alle übrigen Studien) aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12W/24W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)	253
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 (ELECTRON (Part 6), ION-2, LONESTAR, ATTAIN) bzw. SVR24 (alle übrigen Studien) aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 ohne Zirrhose (FDC LDV/SOF 12W/24W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)	256
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 (ELECTRON (Part 6), GS-US-337-0121, LONESTAR, ATTAIN) bzw. SVR24 (alle übrigen Studien) aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 gesamt (FDC LDV/SOF 12W/24W vs. BOC/PEG/RBV)	258
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 (ERADICATE) bzw. SVR24 (für alle übrigen Studien) aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion (FDC LDV/SOF vs. PEG/RBV).....	263
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Endpunkt UE - weitere Untersuchungen	264
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen – Ergebnisse der Studie SOLAR-1 bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose, bei denen noch keine Lebertransplantation erfolgt ist	269
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen – Ergebnisse der Studie SOLAR-1 bei Patienten nach Lebertransplantation.....	270

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen –UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5%: Ergebnisse der Studie GS-US-337-0113 mit ausschließlich japanischen Patienten:	272
Tabelle 4-73: Studie ELECTRON-2, Gruppe 4 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3): UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5%	273
Tabelle 4-74: Studie ELECTRON, Part 6, Gruppen 16 und 17 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einem Studienarm	274
Tabelle 4-75: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einem Studienarm bei einer Therapiedauer von 12 Wochen.....	276
Tabelle 4-76: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einem Studienarm bei einer Therapiedauer von 24 Wochen.....	279
Tabelle 4-77: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einem Studienarm bei einer Therapiedauer von 12 Wochen.....	281
Tabelle 4-78: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einem Studienarm bei einer Therapiedauer von 24 Wochen.....	283
Tabelle 4-79: Studie ION-3 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einem Studienarm	285
Tabelle 4-80: Studie LONESTAR (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einem Studienarm bei einer Therapiedauer von 8 Wochen.....	286
Tabelle 4-81: Studie LONESTAR (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einem Studienarm bei einer Therapiedauer von 12 Wochen.....	288
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)	295
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)	298
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Endpunkt UE mit Schwere ≥ 3 aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 12W vs. TEL/PEG/RBV*)	301
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)	302
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)	305

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)	308
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - terapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 8W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)	311
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - terapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 8W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)	314
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Endpunkt UE mit Schwere ≥ 3 aus weiteren Untersuchungen - terapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 8W vs. TEL/PEG/RBV*)	316
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - terapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 8W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)	317
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - terapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 8W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)	319
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 8W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)	321
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - terapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 24W vs. PEG/RBV).....	326
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - terapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 24W vs. PEG/RBV).....	327
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Endpunkt UE mit Schwere ≥ 3 aus weiteren Untersuchungen - terapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 24W vs. PEG/RBV).....	328
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - terapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 24W vs. PEG/RBV).....	329
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - terapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 24W vs. PEG/RBV).....	330
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 24W vs. PEG/RBV).....	331
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - terapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV).....	332
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV).....	333

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Endpunkt UE mit Schwere ≥ 3 aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV).....	334
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV).....	335
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV).....	336
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV).....	337
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - therapienerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)	344
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - therapienerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)	345
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - therapienerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)	346
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - therapienerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)	347
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - therapienerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)	348
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - therapienerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 24W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)	349
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - therapienerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 24W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)	350
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - therapienerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 24W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)	351
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - therapienerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 24W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)	352
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - therapienerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 24W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)	353

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV).....	356
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV)	357
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Endpunkt UE mit Schwere ≥ 3 aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV).....	357
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV).....	358
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV)	359
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV)	360
Tabelle 4-122: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - weitere Untersuchungen.....	362
Tabelle 4-123: Studie ION-1 Part A (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Physical Component Score) für die 12-wöchige Therapie	368
Tabelle 4-124: Studie ION-1 Part A (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Mental Component Score) für die 12-wöchige Therapie.....	370
Tabelle 4-125: Studie ION-1 Part B (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Physical Component Score) für die 12-wöchige Therapie	372
Tabelle 4-126: Studie ION-1 Part B (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Mental Component Score) für die 12-wöchige Therapie.....	374
Tabelle 4-127: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (Overall CLDQ-HCV Score) für die 12-wöchige Therapie	375
Tabelle 4-128: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (FACIT-F Total Score) für die 12-wöchige Therapie	377
Tabelle 4-129: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Work Impairment) für die 12-wöchige Therapie	378
Tabelle 4-130: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Activity Impairment) für die 12-wöchige Therapie	380
Tabelle 4-131: Studie ION-1 Part A (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Physical Component Score) für die 24-wöchige Therapie	381

Tabelle 4-132: Studie ION-1 Part A (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Mental Component Score) für die 24-wöchige Therapie.....	383
Tabelle 4-133: Studie ION-1 Part B (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Physical Component Score) für die 24- wöchige Therapie	385
Tabelle 4-134: Studie ION-1 Part B (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Mental Component Score) für die 24-wöchige Therapie.....	387
Tabelle 4-135: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (Overall CLDQ-HCV Score) für die 24-wöchige Therapie	390
Tabelle 4-136: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (FACIT-F Total Score) für die 24-wöchige Therapie	392
Tabelle 4-137: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Work Impairment) für die 24-wöchige Therapie	394
Tabelle 4-138: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Activity Impairment) für die 24-wöchige Therapie	396
Tabelle 4-139: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Physical Component Score) für die 12- wöchige Therapie	398
Tabelle 4-140: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Mental Component Score) für die 12-wöchige Therapie.....	399
Tabelle 4-141: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (Overall CLDQ-HCV Score) für die 12-wöchige Therapie..	401
Tabelle 4-142: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (FACIT-F Total Score) für die 12-wöchige Therapie.....	403
Tabelle 4-143: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Work Impairment) für die 12-wöchige Therapie	405
Tabelle 4-144: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Activity Impairment) für die 12-wöchige Therapie .	406
Tabelle 4-145: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Physical Component Score) für die 24- wöchige Therapie	408
Tabelle 4-146: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Mental Component Score) für die 24-wöchige Therapie.....	410
Tabelle 4-147: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (Overall CLDQ-HCV Score) für die 24-wöchige Therapie..	412
Tabelle 4-148: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (FACIT-F Total Score) für die 24-wöchige Therapie.....	414

Tabelle 4-149: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Work Impairment) für die 24-wöchige Therapie	416
Tabelle 4-150: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Activity Impairment) für die 24-wöchige Therapie	419
Tabelle 4-151: Studie ION-3 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Physical Component Score)	421
Tabelle 4-152: Studie ION-3 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Mental Component Score)	422
Tabelle 4-153: Studie ION-3 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (Overall CLDQ-HCV Score)	424
Tabelle 4-154: Studie ION-3 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (FACIT-F Total Score)	425
Tabelle 4-155: Studie ION-3 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Work Impairment)	427
Tabelle 4-156: Studie ION-3 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Activity Impairment)	428
Tabelle 4-157: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 für prädefinierte Subgruppen in den Behandlungsarmen LDV/SOF 12W und LDV/SOF 24W (zulassungskonforme Therapieregime)	433
Tabelle 4-158: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 in den Behandlungsarmen LDV/SOF 12W und LDV/SOF 24W (zulassungskonforme Therapieregime)	436
Tabelle 4-159: Studie ION-3 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 für prädefinierte Subgruppen in den Behandlungsarmen LDV/SOF 8W und LDV/SOF 12W (zulassungskonforme Therapieregime)	440
Tabelle 4-160: Studie LONESTAR, Kohorte 1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 für prädefinierte Subgruppen im Behandlungsarm LDV/SOF 12W (zulassungskonformes Therapieregime)	443
Tabelle 4-161: Studie LONESTAR, Kohorte 2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 für prädefinierte Subgruppen im Behandlungsarm LDV/SOF 12W (zulassungskonformes Therapieregime)	445
Tabelle 4-162: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zu SVR: nicht adjustierte ITCs \$\$	449
Tabelle 4-163: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen UE, SUE und UE mit einer Schwere ≥ 3 : nicht adjustierte ITCs	456
Tabelle 4-164: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zu Abbruch wegen UE, Tod und Anämie: nicht adjustierte ITCs	457
Tabelle 4-165: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zu UE und Anämie: direkter Vergleich LDV/SOF vs. RBV	460
Tabelle 4-166: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: direkter Vergleich LDV/SOF vs. RBV; jeweils Änderungswerte Therapieende vs. Ausgangswert	463

Tabelle 4-167: Ergebnisse zum Endpunkt SVR in Bezug auf den jeweiligen Anteil der Responder und Non-Responder für die FDC LDV/SOF und die jeweilige Vergleichstherapie.....	470
Tabelle 4-168: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	483
Tabelle 4-169: Suchstrategien – RCT – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (MEDLINE)	526
Tabelle 4-170: Suchstrategien – RCT – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (EMBASE).....	527
Tabelle 4-171: Suchstrategien – RCT – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (Cochrane Library).....	528
Tabelle 4-172: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (MEDLINE)	529
Tabelle 4-173: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (EMBASE).....	530
Tabelle 4-174: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (Cochrane Library).....	531
Tabelle 4-175: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PI/PEG/RBV-Therapie (MEDLINE)	531
Tabelle 4-176: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PI/PEG/RBV-Therapie (EMBASE).....	533
Tabelle 4-177: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PI/PEG/RBV-Therapie (Cochrane Library).....	535
Tabelle 4-178: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PEG/RBV-Therapie (MEDLINE)	536
Tabelle 4-179: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PEG/RBV-Therapie (EMBASE).....	538
Tabelle 4-180: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PEG/RBV-Therapie (Cochrane Library).....	539
Tabelle 4-181: Suchstrategien – RCTs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (clinicaltrials)	540
Tabelle 4-182: Suchstrategien – RCTs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (ICTRP Search Portal der WHO)	540
Tabelle 4-183: Suchstrategien – RCTs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (EU Clinical Trials Register)	541
Tabelle 4-184: Suchstrategien – RCTs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (PharmNet.Bund)	541
Tabelle 4-185: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (clinicaltrials)	542
Tabelle 4-186: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (ICTRP Search Portal der WHO).....	542

Tabelle 4-187: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (EU Clinical Trials Register)	542
Tabelle 4-188: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (PharmNet.Bund)	543
Tabelle 4-189: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PI/PEG/RBV-Therapie (clinicaltrials)	543
Tabelle 4-190: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PI/PEG/RBV-Therapie (ICTRP Search Portal der WHO)	544
Tabelle 4-191: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die BOC/PEG/RBV -Therapie (EU Clinical Trials Register)	544
Tabelle 4-192: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die TEL/PEG/RBV -Therapie (EU Clinical Trials Register)	544
Tabelle 4-193: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die BOC/PEG/RBV -Therapie (PharmNet.Bund)	544
Tabelle 4-194: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die TEL/PEG/RBV -Therapie (PharmNet.Bund)	545
Tabelle 4-195: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PEG/RBV -Therapie (clinicaltrials)	545
Tabelle 4-196: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PEG/RBV -Therapie (ICTRP Search Portal der WHO)	545
Tabelle 4-197: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PEG/RBV -Therapie (EU Clinical Trials Register)	546
Tabelle 4-198: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PEG/RBV -Therapie (PharmNet.Bund)	546

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	89
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur Anwendung der LDV/SOF für weitere Untersuchung – GT1, TN, ohne Zirrhose	108
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur Anwendung der LDV/SOF für weitere Untersuchung – GT1, TN, mit Zirrhose	109
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur Anwendung der LDV/SOF für weitere Untersuchung – GT1, TE	110
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur Anwendung der LDV/SOF für weitere Untersuchung – GT1, TN, mit HIV-Ko-Infektion	111
Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zu Anwendung der Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV für weitere Untersuchungen – GT1, TN, ohne Zirrhose	114
Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zu Anwendung der Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV für weitere Untersuchungen – GT1, TE	115
Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zu Anwendung der dualen Therapie mit PEG/RBV für weitere Untersuchungen – GT1, TN, mit Zirrhose	119
Abbildung 10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zu Anwendung der dualen Therapie mit PEG/RBV für weitere Untersuchungen – GT1, TN, mit HIV-Ko-Infektion	120

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARR	Absolute Risikoreduktion
ARV	antiretrovirale Therapie
ASV	Asunaprevir
bid	zweimal täglich
BMI	Body-Mass-Index
BOC	Boceprevir
CHC	Chronische Hepatitis C
CLDQ-HCV	Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPT	Child-Pugh-Turcotte-Klasse/Klassifikation
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanzen
d. h.	das heißt
DAIDS	<i>Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events</i>
DCV	Daclatavir
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EOT	Therapieende (<i>end of treatment</i>)
EP	Endpunkt
eRVR	erweitertes, schnelles virologisches Ansprechen
FA	Full-Analysis-Set
FACIT-F	Fatigue Index
FA-Population	Full-Analysis-Population bzw. Full-Analysis-Set
FDC	Fixdosiskombination
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gilead	Gilead Sciences, Inc.
GT	Genotyp
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HCV-RNA	HCV-Ribonukleinsäure
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

INF	Interferon
INF2b	Interferon alpha-2b
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITC	Indirekter Vergleich (<i>indirect treatment comparison</i>)
ITT	Intention to treat
IVRS	Interaktives Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LDV/SOF	(Fixdosiskombination) Ledipasvir/Sofosbuvir
LLOQ	untere Quantifizierungsgrenze (<i>lower limit of quantification</i>)
LOCF	Beibehaltung des zuletzt beobachteten Wertes (<i>last observation carried forward</i>)
LOD	Nachweisgrenze (<i>limit of detection</i>)
MCB	Mericitabin
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (UK)
MPA	Medical Products Agency
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NS5B	nicht strukturelles Protein 5B
OR	Odds Ratio
PCS	Physical Component Summary
PEG	Peginterferon (alfa-2)
PEG2a	Pegyliertes Interferon α -2a
PEG2b	Pegyliertes Interferon α -2b
PEG/RBV	Kombinationstherapie aus Peginterferon und Ribavirin
PEG/RBV/PI	Kombinationstherapie aus Peginterferon, Ribavirin und einem Proteasehemmer (Boceprevir oder Telaprevir)
PI	Proteasehemmer
PBO	Placebo
QoL	Lebensqualität (<i>quality of life</i>)

RBV	Ribavirin
RCT	Randomized Controlled Trial(s)
RGT	Response-gesteuerte Therapie
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
RVR	schnelles virologisches Ansprechen
s.a.	siehe auch
SAS	Safety Analysis Set
s.o.	siehe oben
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)
SVR12	Dauerhaftes virologischen Ansprechen 12 Wochen nach Ende der Therapie
SVR24	Dauerhaftes virologischen Ansprechen 24 Wochen nach Ende der Therapie
TE	therapieerfahren
TEL	Telaprevir
TN	therapienaiv
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
Tx	(Leber)transplantation
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normwert (<i>upper level of normal</i>)
vs.	versus
W	Wochen
WHO	World Health Organization
WPAI: Hep C	Work Productivity and Activity Impairment: Hepatitis C

z.B.	zum Beispiel

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ist für das neue Arzneimittel Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten (Wirkstoff: Ledipasvir in fixer Kombination mit Sofosbuvir), das einmal täglich zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) Infektion bei Erwachsenen angewendet wird, ein medizinischer Nutzen und Zusatznutzen nachweisbar – anhand der patientenrelevanten Endpunkte *dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)*, das einer Heilung der CHC entspricht, *unerwünschte Ereignisse (UE)* sowie der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* bei Heranziehen der jeweils besten verfügbaren Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie? Wenn ja, wie lässt sich dieser Zusatznutzen gemäß § 5 AM-NutzenV quantifizieren? Die Fragestellung wird für folgende Patientengruppen untersucht:

- Therapienaive Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 1
- Therapienaive Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 1 mit Zirrhose
- Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 1
- Therapienaive Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 1 und HIV-Ko-Infektion
- Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 1 und 4 und dekomensierter Leberzirrhose vor und nach Transplantation
- Therapienaive Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 3 mit Zirrhose

Wirkstoff

Die Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir (FDC LDV/SOF) beinhaltet zwei direkt antiviral wirkende Substanzen (DAAs), die unterschiedliche Wirkmechanismen haben und das HC-Virus an zwei verschiedenen Stellen angreifen: Ledipasvir ist ein Inhibitor des NS5A-Proteins des HC-Virus, das sowohl für die RNA-Replikation als auch den Zusammenbau der HCV-Virionen essentiell ist. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Sofosbuvir ist der erste pangenotypische Hemmer der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B des HCV, die für die Virusreplikation erforderlich ist.

Mit der FDC LDV/SOF ist die Interferon-freie Therapie für alle Patienten, für deren Behandlung das Arzneimittel zugelassen ist, Standard. Die Hinzunahme von Ribavirin ist nur noch bei einem Teil der Patienten erforderlich. Die Möglichkeit ohne Interferon eine Heilung (SVR) zu erreichen, markiert einen erheblichen therapeutischen Fortschritt gegenüber dem bisherigen Therapiestandard.

Der aktuelle Therapiestandard war bis vor kurzem für alle Patienten Interferon-basiert und bestand aus einer Kombination aus pegyliertem Interferon und Ribavirin (duale Therapie)

bzw. einer Kombination aus pegyliertem Interferon und Ribavirin plus einem Protease-Inhibitor (Triple-Therapie, nur für HCV-Genotyp-1-Infektion zugelassen). Interferon-basierte Therapien sind aus medizinischen Gründen häufig nicht anwendbar oder mit potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert, die oft schwierig zu handhaben sind und zu frühzeitigen Therapieabbrüchen führen. Eine beträchtliche Anzahl von Patienten ist vor diesem Hintergrund für eine Interferon-Therapie nicht geeignet.

Mit Zulassung der Interferon-freien FDC LDV/SOF kann nun für Patienten mit HCV-Genotyp 1- und 4-Infektion (außer Patienten mit dekompenzierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation) auch auf Ribavirin verzichtet werden. Darüber hinaus wird die Therapie durch die einmal tägliche Gabe der Fixdosiskombination erheblich vereinfacht.

Patientenpopulationen

Harvoni® ist zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen zugelassen und wird immer Interferon-frei eingesetzt. Die Zulassung gilt für Patienten mit

- HCV-Genotyp 1- und 4-Infektion unabhängig von der IFN-Eignung, dem Status der Vorbehandlung der Patienten (therapienaiv und therapieerfahren) und dem Vorliegen einer Leberzirrhose sowie für Patienten mit dekompenzierter Zirrhose vor oder nach einer Lebertransplantation.
- HCV-Genotyp 3-Infektion, wenn die Patienten therapieerfahren sind und/oder eine Zirrhose haben.

Alle genannten Patientengruppen schließen Patienten mit HIV-Ko-Infektion ein.

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen der FDC LDV/SOF dargestellt, die entweder allein oder in Kombination mit Ribavirin angewendet wird.

Datenquellen

Für die FDC LDV/SOF liegen mehrere Studien vor, in denen verschiedene Genotypen sowie spezielle Patientengruppen untersucht werden. In diesen Studien werden insbesondere die patientenrelevanten Endpunkte, das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR), das Auftreten von Nebenwirkungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. In die Nutzenbewertung wurden folgende Datenquellen einbezogen, die aufgrund der Recherchen zur Informationsbeschaffung als relevant identifiziert wurden:

- Randomisierte Studien des pharmazeutischen Herstellers (insbesondere ELECTRON (Part 6), GS-US-337-0121, ION-1, ION-2, ION-3, LONESTAR, SOLAR-1, ELECTRON-2) zur Prüfung der Anwendung von FDC LDV/SOF.
- Eine Publikation zu der nicht kontrollierten interventionellen Studie ERADICATE zur Anwendung von FDC LDV/SOF [Sponsor: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), USA].

- Mehrere Publikationen zu interventionellen Studien zur Anwendung der Vergleichstherapie Peginterferon in Kombination mit Ribavirin (duale Therapie) bzw. zur Anwendung der Proteasehemmer (Boceprevir oder Telaprevir) in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin (Triple-Therapie).
- Als beste verfügbare Evidenz für die randomisierten Studien (ELECTRON (Part 6), GS-US-337-0121, ION-1, ION-2, ION-3, LONESTAR) wurde der Zusatznutzen auf Grundlage von nicht adjustierten indirekten Vergleichen der FDC LDV/SOF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt (siehe auch Abschnitt „Methoden“), weil in den randomisierten Studien mit der FDC LDV/SOF kein Vergleich mit der für das Dossier definierten Vergleichstherapie erfolgte.
- Ergänzend werden Ergebnisse aus direkten Vergleichen für die Endpunkte UE und gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt, wobei die Anwendung der FDC LDV/SOF jeweils einer entsprechenden Therapie in Kombination mit Ribavirin gegenübergestellt wird. So kann die FDC mit der Ribavirin-Komponente der Vergleichstherapie direkt verglichen werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Beim Einschluss von Studien für die Nutzenbewertung der FDC LDV/SOF wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- **Patientenpopulation:** Erwachsene Patienten mit CHC vom Genotyp 1. Es mussten Patienten der zu berücksichtigenden Patientengruppe eingeschlossen und Ergebnisse für diese Gruppe berichtet sein (Status der Vorbehandlung, HIV-Ko-Infektion usw.).
- **Intervention:**
 - Einsatz der Wirkstoffe Ledipasvir (90 mg) und Sofosbuvir (400 mg) als Fixdosiskombination in einer Filmtablette einmal täglich (zugelassene Dosierung und Formulierung).
 - Proteasehemmer-basierte (Boceprevir oder Telaprevir) Triple-Therapie
 - Peginterferon (PEG) und Ribavirin (RBV)
- **Vergleichstherapie:** Bei vergleichenden Studien musste als Vergleichstherapie die Proteasehemmer-basierte Triple-Therapie (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1) bzw. die duale Therapie mit Peginterferon und Ribavirin (Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion mit Zirrhose und Patienten mit HIV-Ko-Infektion). Die Vergleichstherapie musste hauptsächlich gemäß der zugelassenen Indikation, Dosierung und Anwendungsdauer eingesetzt worden sein. Zusätzlich wurden Studien berücksichtigt, die vom IQWiG in früheren Nutzenbewertungen als relevant berücksichtigt wurden.

- **Endpunkte:** In den eingeschlossenen Studien mussten Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Endpunkte berichtet werden: SVR (verzerrungsfrei auf Endpunktebene), UE, gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der Endpunkt SVR selbst ist verzerrungsfrei, weil er objektiv erhoben wurde. Für die UE-Endpunkte *SUE*, *Abbrüche wegen UE*, *UE $\geq$ Schweregrad 3 und Anämie* ist das Verzerrungspotenzial als geringer als für andere UE-Endpunkte anzusehen, weil die Operationalisierung dieser UE international einheitlich ist. Die methodisch bedingte Verzerrung für diese Endpunkte wird jeweils diskutiert.

Ausschlusskriterien: Ausgeschlossen wurden Studien, wenn keine Ergebnisse für die jeweils relevante Subpopulation berichtet wurden, und die Dosierung und Anwendungsdauer bzw. die angewendeten Therapieregime nicht der Fachinformation entsprachen. Darüber hinaus wurden solche Studien ausgeschlossen, die vom IQWiG in bisherigen Nutzenbewertungen nicht berücksichtigt wurden, weil die Gesamtdauer der Anwendung um > 25 % von den Angaben in der Fachinformation abwich. Nicht berücksichtigt wurden außerdem Studien, für die zwar Einträge in Studienregistern gefunden, aber im Register keine Ergebnisse hinterlegt wurden.

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

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

Grundlage für die Extraktion war bei Studien des pharmazeutischen Unternehmers der Studienbericht. Für andere Studien wurden die zur Verfügung stehenden Unterlagen berücksichtigt [in der Regel Publikationen und ggf. ergänzende publizierte Informationen (supplementary material) zu diesen Publikationen]. Direkt vergleichende Studien mit der FDC LDV/SOF und der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien sind aus unterschiedlichen Gründen nicht durchführbar. Deshalb konnten Vergleiche nur auf Basis von nicht adjustierten indirekten Vergleichen dargestellt werden.

Dramatische Effekte: Das Methodenpapier des IQWiG sieht bei sogenannten dramatischen Effekten die Möglichkeit vor, nicht adjustierte indirekte Vergleiche durchzuführen. Die patientenrelevanten Ergebnisse, die für die FDC LDV/SOF gegenüber der Vergleichstherapie erzielt werden, sind als dramatisch anzusehen. Dramatische Effekte, die aus nicht adjustierten Vergleichen beobachtet worden sind, wurden für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Hinweis gewertet. Die Vorlage nicht adjustierter Vergleiche, die mit den dargestellten Endpunkten durchgeführt wurden, ist gerechtfertigt und aussagekräftig.

Da für die nicht adjustierten indirekten Vergleiche jeweils nur einzelne Arme aus den berücksichtigten Studien herangezogen werden konnten, und Arme innerhalb der jeweiligen Studie nicht verglichen wurden, ist die Bewertung von Verzerrungsaspekten und des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht zielführend. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials soll Aufschluss darüber geben, ob die Ergebnisse in einer vergleichenden Studie relevant verzerrt sind. Diese Information ist unwesentlich, wenn einzelne Arme aus Studien in Bezug zu einzelnen Armen aus anderen Studien gesetzt werden. In diesen Fällen ist es von viel größerer Relevanz die Vergleichbarkeit der betrachteten Arme zu diskutieren. Diese Bewertung wurde

für alle Studien durchgeführt, die im jeweiligen nicht adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigt wurden. Neben Alter und Geschlecht wurde insbesondere der Anteil von Patienten mit Zirrhose, die Verteilung des IL28B-Genotyps und die Viruslast herangezogen, bei unerwünschten Wirkungen auch die Beobachtungsdauer.

Direkt vergleichende Studien der FDC LDV/SOF mit der jeweiligen Vergleichstherapie für die in diesem Dossier betrachteten Patientengruppen konnten nicht identifiziert werden. In allen eingeschlossenen Studien mit der FDC LDV/SOF bei Patienten mit CHC durch GT1 wurde jedoch neben der zulassungskonformen Therapie mit der FDC LDV/SOF im randomisierten Design eine entsprechende Therapie mit der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV geprüft. Alle Therapieregime der Vergleichstherapie für Patienten mit CHC durch GT1 enthalten als eine Komponente RBV (PI/PEG/RBV bzw. PEG/RBV), so dass ein direkter Vergleich in Bezug auf die RBV-Komponente möglich ist. Die Vergleiche aus den drei Phase-3-Studien werden für die Endpunkte UE und gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse der nicht adjustierten indirekten Vergleiche zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen werden nachfolgend in tabellarischer Form für die Endpunkte SVR und UE dargestellt. Direkte Vergleiche für die Endpunkte UE und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden für die RBV-Komponente dargestellt. Ergänzend erfolgt eine Zusammenfassung für weitere Ergebnisse aus nicht vergleichenden Darstellungen.

Tabellarische Darstellung der Ergebnisse für die Endpunkte SVR und UE

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zu SVR aus nicht adjustierten ITCs bei Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 1

Patientengruppe	FDC LDV/SOF Therapiedauer in Wochen	Vergleichstherapie	Responder RR [95%KI]	Non-Responder RR [95%KI]
	SVR% (n/N)	SVR% (n/N)		
TN Patienten	8W	PI/PEG/RBV 75 (1382/1843)	1,25 [1,2;1,31]	0,24 [0,14;0,4]
	94 (221/235)			
	12W		1,3 [1,26;1,34]	0,1 [0,05;0,18]
	97,6 (405/415)			
TN Patienten mit Zirrhose	12W	PEG/RBV 48W 34,6 (46/133)	2,72 [2,12;3,49]	0,09 [0,02;0,35]
	94,1 (32/34)			
	24W		2,8 [2,2;3,57]	0,05 [0,01;0,32]
	97 (32/33)			
TE Patienten mit Zirrhose	24W	PI/PEG/RBV 47,7 (92/193)	2,06 [1,77;2,39]	0,04 [0,01;0,15]
	98 (97/99)			
TE Patienten ohne Zirrhose	12W	PI/PEG/RBV 59,3 (307/518)	1,62 [1,49;1,76]	0,1 [0,04;0,27]
	95,8 (91/95)			
TE Patienten gesamt	12W	PI/PEG/RBV 56,1 (399/711)	1,64 [1,51;1,78]	0,18 [0,1;0,32]
	92 (127/138)			
	24W		1,75 [1,64;1,88]	0,04 [0,01;0,11]
	98,4 (183/186)			
TN Patienten mit HIV-Ko-Infektion	12W	PEG/RBV 48W 26,5 (125/472)	3,7 [3,17;4,32]	0,03 [0;0,19]
	98 (49/50)			
Abkürzungen: BOC: Boceprevir, CHC: chronische Hepatitis C, GT: Genotyp, LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, PEG: Peginterferon, PI: Proteasehemmer (Boceprevir oder Telaprevir), RBV: Ribavirin, SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen, TE: therapieerfahren, TEL: Telaprevir, TN: therapienaiv, W: Wochen				

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus nicht adjustierten ITCs zu SUE, UE mit einer Schwere ≥ 3 , Abbruch wegen UE und Anämie (RR und 95%-Konfidenzintervalle) bei Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 1

Patienten- gruppe	FDC LDV/SOF Therapiedauer in Wochen	Vergleichs- therapie	SUE	UE $\geq$ Grad 3 ¹⁾	Abbruch wegen UE ²⁾	Anämie ²⁾
TN GT 1	LDV/SOF 8W	BOC/PEG/RBV RGT	0,16 [0,06;0,43]	kA	NB	0,03 [0,01;0,13]
		TEL/PEG/RBV RGT	0,21 [0,08;0,55]	0,02 [0,01;0,09]	NB	0,02 [0,01;0,08]
		PI/PEG/RBV	0,19 [0,07;0,52]	0,02 [0,01;0,09]	NB	0,02 [0,01;0,09]
	LDV/SOF 12W	BOC/PEG/RBV RGT	0,14 [0,07;0,31]	kA	0,04 [0,01;0,15]	0,02 [0;0,07]
		TEL/PEG/RBV RGT	0,19 [0,09;0,4]	0,06 [0,03;0,11]	0,05 [0,01;0,2]	0,01 [0;0,04]
		PI/PEG/RBV	0,18 [0,08;0,37]	0,06 [0,03;0,11]	0,04 [0,01;0,18]	0,01 [0;0,04]
		PEG/RBV 48W	0,07 [0,01;0,47]	0,07 [0,02;0,17]	NB	NB
	LDV/SOF 24W	PEG/RBV 48W	1,16 [0,72;1,88]	0,34 [0,22;0,52]	0,2 [0,08;0,55]	NB
TE GT 1	LDV/SOF 12W	TEL/PEG/RBV	0,05 [0,01;0,39]	kA	NB	NB
		BOC/PEG/RBV RGT	0,07 [0,01;0,55]	kA	NB	NB
	LDV/SOF 24W	TEL/PEG/RBV	0,56 [0,33;0,96]	kA	NB	0,03 [0,01;0,11]
		BOC/PEG/RBV RGT	0,76 [0,38;1,5]	kA	NB	0,02 [0,01;0,1]
TN GT 1 und HIV-Ko- Infektion	LDV/SOF 12W	PEG/RBV 48W	0,12 [0,02;0,85]	0,15 [0,06;0,38]	NB	NB

1) Bei Fehlen historischer Daten können keine Angaben erfolgen; abgekürzt mit k.A

2) In Fällen, in denen die Anzahl der Ereignisse im Behandlungsarm mit der FDC LDV/SOF n=0 ist, wurden die RRs nicht berechnet; abgekürzt mit NB

Abkürzungen: BOC: Boceprevir; GT: Genotyp, LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, PEG: Peginterferon; PI: Proteasehemmer; RBV: Ribavirin; TEL: Telaprevir; TE: Therapieerfahrene Patienten, TN: Therapienaive Patienten, UE, unerwünschtes Ereignis, W: Woche

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zu UE und Anämie: direkter Vergleich LDV/SOF vs. LDV/SOF in Kombination mit RBV bei Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 1

Studie	Patientengruppe	Therapie-dauer	UE	Fatigue	Anämie ¹⁾
ION-1	Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1	12 W	0,94 [0,86;1,02]	0,59 [0,43;0,81]	-
ION-1	Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1	24 W	0,88 [0,82;0,95]	0,63 [0,47;0,84]	-
ION-2	Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1	12 W	0,77 [0,67;0,9]	0,52 [0,34;0,8]	-
ION-2	Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1	24 W	0,9 [0,8;1]	0,53 [0,36;0,78]	0,08 [0,01;0,64]
ION-3	Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1	8 W	0,89 [0,79;1]	0,6 [0,44;0,83]	0,12 [0,03;0,51]
1) In drei Vergleichen war die Anzahl der Ereignisse im Behandlungsarm mit der FDC LDV/SOF n=0. In diesen Fällen wurde RR nicht berechnet. CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp, LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, UE, unerwünschtes Ereignis, W: Wochen					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergebnisse zur Beurteilung der Lebensqualität liegen aus Studien vor, in denen Patienten mit CHC durch GT 1 behandelt wurden (ION-1, ION-2, ION-3). Es wurde ein direkter Vergleich zwischen der FDC LDV/SOF und einer entsprechenden Therapie mit zusätzlicher Gabe von RBV durchgeführt. Die Lebensqualität wurde mit folgenden Instrumenten beurteilt:

- SF-36 PCS
- SF-36 MCS
- Overall CLDQ-HCV
- FACIT-F Total Score
- WPAI Work Impairment
- WPAI Activity Impairment

In allen drei Studien lag die Rücklaufquote (ausgenommen WPAI Activity Impairment) mindestens bei rund 90%. Aus allen drei Studien ergibt sich bei Anwendung aller Instrumente ein sehr ähnliches Bild: Während sich bei Therapie mit der FDC allein die Beurteilung der Lebensqualität im Therapieverlauf und bei Therapieende im Vergleich zum Ausgangswert verbessert, wird die Änderung in den jeweiligen RBV-Armen regelmäßig signifikant schlech-

ter beurteilt. Somit verschlechtert sich bei zusätzlicher RBV-Therapie die Lebensqualität oder die Besserung ist geringer ausgeprägt als bei alleiniger Anwendung der FDC LDV/SOF.

Weitere Ergebnisse aus nicht vergleichender Darstellung

Die Studie SOLAR-1 untersuchte die Anwendung der FDC LDV/SOF in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit dekompenzierter Zirrhose vor Transplantation und bei Patienten nach Lebertransplantation mit verschiedenen Stadien der Leberschädigung (incl. Zirrhose mit erheblicher Einschränkung der Leberfunktion entsprechend Child-Pugh-Turcotte Klasse C). Untersucht wurden Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder -4-Infektion. Bei den Patienten vor Lebertransplantation betrug die SVR-Rate 89%. Bei den Patienten nach Lebertransplantation wurden – abhängig vom Grad der Leberfunktion – SVR-Raten zwischen 67% und 98% erreicht.

In der Studie ELECTRON-2 wurden therapienaive Patienten mit CHC durch den HCV-Genotyp 3 und Zirrhose über 12 Wochen mit der FDC LDV/SOF und Ribavirin behandelt. Alle Patienten erreichten SVR.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

1. Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1: FDC LDV/SOF vs. PI-basierte Triple-Therapie

Endpunkt SVR

Für diese Patientengruppe wurden mit der FDC LDV/SOF SVR-Raten von 94% (8-wöchige Therapie) bzw. 98% (12-wöchige Therapie) erreicht. Für die Vergleichstherapie waren die aus historischen Ergebnissen ermittelten SVR-Raten 65% (BOC-basierte Therapie) bzw. 78% (TEL-basierte Therapie). Für die Patienten bedeutet die fast 100%-ige Wahrscheinlichkeit, mit der FDC LDV/SOF das HCV dauerhaft zu eliminieren, eine nachhaltige und bisher nicht erreichte Verbesserung gegenüber der Vergleichstherapie. Durch die Elimination des HCV wird das Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose sowie eines Leberzellkarzinoms gemindert. Für die Patienten bedeutet das ein geringeres Risiko für schwerwiegende Symptome. Daher ist der *Zusatznutzen* für diesen Endpunkt als *erheblich* anzusehen.

Die in den nicht adjustierten ITCs gezeigten Effekte der FDC LDV/SOF zur Vermeidung von Non-Respondern sind gegenüber der Vergleichstherapie zwischen 3,7-14,3-fach besser und deshalb als dramatisch anzusehen (Tabelle 4-1). Es liegt daher ein *Anhaltspunkt bzw. Hinweis* für einen Zusatznutzen vor.

Endpunkt UE

Unter Berücksichtigung der Verzerrung durch unterschiedliche Therapiedauern liegt ein Zusatznutzen für die FDC LDV/SOF in Bezug auf SUE, UE mit einer Schwere ≥ 3 , Abbruch wegen UE und Anämie vor.

- Die **SUE-Rate** bei Behandlung mit der FDC LDV/SOF war 1,6% bzw. 1,7%, bei Behandlung mit der Vergleichstherapie 8,2% (BOC) bzw. 10,8% (TEL). Somit liegt eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und damit ein *erheblicher Zusatznutzen* vor. Die nachgewiesenen Effekte sind dramatisch, weshalb ein *Hinweis* für einen Zusatznutzen vorliegt.
- **UE mit einer Schwere ≥ 3** traten unter der FDC LDV/SOF mit einer Häufigkeit von 0,85% bzw. 2,45% auf. Ein Vergleich ist aufgrund der Datenlage nur gegenüber der TEL-basierten Therapie möglich, für welche die Raten bei 29% bzw. 40% lagen. Daraus ergibt sich ein dramatischer Effekt. Daher lässt sich auch für diese UE-Kategorie ein *Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen* ableiten.
- Ein **Abbruch wegen UE** trat bei Behandlung mit der FDC LDV/SOF bei 8-wöchiger Therapie nicht auf, bei 12-wöchiger Therapie betrug die Rate 0,5%. Für die Vergleichstherapie waren die Raten 9% (TEL) bzw. 12,4% (BOC). Der Effekt ist dramatisch, woraus ein *Hinweis für einen Zusatznutzen* abgeleitet werden kann. Die geringeren Abbruchraten bei Behandlung mit der FDC sind ein weiterer Indikator dafür, dass eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen vorliegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist daher *erheblich*.
- Die Häufigkeit von **Anämien** war bei Behandlung mit der FDC LDV/SOF 0,45 bzw. 0,85%. Unter der Vergleichstherapie waren 27% (BOC) bzw. 40% (TEL) der Patienten betroffen. Auch hier liegt ein dramatischer Effekt vor, so dass sich ein *Hinweis für einen Zusatznutzen* ergibt. Das seltene Auftreten von Anämien ist als eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen anzusehen, so dass der Zusatznutzen *erheblich* ist.

Fazit

Für die FDC LDV/SOF liegt für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt bzw. Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen vor. Für die betrachteten UE-Endpunkte liegt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie, einer PI-basierten Triple-Therapie, vor. Der Zusatznutzen für den Endpunkt SVR wird wegen der nachhaltigen Bedeutung für die Patienten als relevanter angesehen. Daher wird insgesamt ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet.

2. Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose: FDC LDV/SOF vs. PEG/RBV

Endpunkt SVR

Bei Anwendung der FDC LDV/SOF wurde nach 12-wöchiger Therapie bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose eine SVR-Rate von 94% und nach 24-wöchiger Therapie von 97% erreicht. Auch diese Patientengruppe hat bei Anwendung der FDC eine nahezu 100%ige Wahrscheinlichkeit für die Elimination des HCV, was zu der bereits oben beschriebenen Minderung langfristiger Morbiditätsrisiken führt. Mit der Vergleichstherapie PEG/RBV be-

trug die SVR-Rate nur knapp 35%. Dies ist ein dramatischer Effekt, so dass ein *Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen* vorliegt.

Endpunkt UE

Ergebnisse für den Endpunkt UE konnten nur für Patientenpopulationen einschließlich der Zirrhose Patienten, nicht jedoch gesondert für Patienten mit Zirrhose betrachtet werden. Die mögliche Verzerrung durch diesen Aspekt wird jedoch geringer eingeschätzt als die, die sich aus der unterschiedlichen Therapiedauer ergibt. Unter Berücksichtigung dieser Verzerrung liegt ein Zusatznutzen für die FDC LDV/SOF in Bezug auf Abbruch wegen UE und Anämie vor.

- Wie bereits ausgeführt, bedeutet ein Vorteil durch eine **geringere Abbruchrate** einen *erheblichen Zusatznutzen*. Abbrüche wegen UE traten bei Behandlung mit der FDC LDV/SOF bei 0 bzw. 1,84% der Patienten auf, mit der Vergleichstherapie betrug die Rate dagegen 9%. Somit liegt ein dramatischer Effekt und damit ein *Hinweis* für einen Zusatznutzen vor.
- Bei Behandlung mit der FDC LDV/SOF wurden bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose keine **Anämien** festgestellt, mit der Vergleichstherapie betrug die Rate 23%. Somit liegt ein *erheblicher Zusatznutzen* vor, der aufgrund des dramatischen Effektes als ein *Hinweis* zu werten ist.

Fazit

Für die FDC LDV/SOF besteht bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen sowohl für den Endpunkt SVR als auch für die betrachteten UE-Endpunkte. Wegen der höheren Relevanz für den Endpunkt SVR ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

3. Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1: FDC LDV/SOF vs. PI-basierte Triple-Therapie

Endpunkt SVR

Für therapieerfahrene Patienten waren die SVR-Raten bei 12-wöchiger Therapie mit der FDC LDV/SOF 92% (Patienten insgesamt) bzw. 96% (Patienten ohne Zirrhose), bei 24-wöchiger Therapie 98% (sowohl Patienten insgesamt als auch Patienten mit Zirrhose). In Bezug auf die PI-basierte Triple-Therapie wurden mit einer BOC-basierten Therapie SVR-Raten von 63% (Patienten mit Zirrhose) bzw. 64% (Patienten ohne Zirrhose bzw. Patienten insgesamt) erreicht, mit einer TEL-basierten Therapie waren die SVR-Raten 43% (Patienten mit Zirrhose), 54% (Patienten insgesamt) und 58% (Patienten ohne Zirrhose) (s. Tabelle 4-1). Für die Gruppe der therapieerfahrenen Patienten, einschließlich Patienten mit Zirrhose und Proteasehemmer Therapieversager - die bislang als schwer zu behandeln galten und für die in der Regel langdauernde Therapieregime mit der Vergleichstherapie erforderlich waren oder es keine Therapieoption gab - findet sich eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie-

relevanten Nutzens. Entsprechend dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung (§5, Absatz 7) besteht somit für die FDC LDV/SOF ein erheblicher Zusatznutzen. Da es sich um einen dramatischen Effekt handelt (s. Tabelle 4-1), liegt ein *Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen* vor.

Endpunkt UE

Unter Berücksichtigung möglicher Verzerrungen liegt für die FDC LDV/SOF gegenüber der Vergleichstherapie BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV ein Zusatznutzen für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und Anämie vor.

- Für **SUE** besteht ein Zusatznutzen bei 12-wöchiger Anwendung der FDC LDV/SOF sowohl gegenüber der Therapie mit BOC/PEG/RBV als auch mit TEL/PEG/RBV. Bei 24-wöchiger Anwendung der FDC LDV/SOF ließ sich nur gegenüber der TEL-basierten Therapie ein Zusatznutzen nachweisen. Bei 12-wöchiger Therapie mit der FDC LDV/SOF traten SUE bei 0,72% der Patienten auf, mit der Vergleichstherapie bei 10% bzw. 13%. Somit liegt eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und damit ein erheblicher Zusatznutzen vor. Bei 24-wöchiger Anwendung der FDC LDV/SOF traten bei 5,5% der Patienten SUE auf, mit der TEL-basierten Vergleichstherapie bei 13,4%. Selbst unter Berücksichtigung der Verzerrung durch eine kürzere Therapiedauer bei der FDC ist von einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen auszugehen und daher ein beträchtlicher Zusatznutzen anzunehmen. Für die 12-wöchige Therapie mit der FDC LDV/SOF ist der Effekt dramatisch, für die 24-wöchige Therapie nicht. Insgesamt wird daher ein *Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen* angenommen.
- Ein Vorteil durch weniger **Abbrüche wegen UE** besteht für die FDC LDV/SOF gegenüber einer BOC- und einer TEL-basierten Therapie. Bei Therapie mit der FDC LDV/SOF traten keine Abbrüche auf, bei Behandlung mit der Vergleichstherapie war die Häufigkeit 8% (BOC) bzw. knapp 17% (TEL). Dies ist ein Hinweis für eine relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen, so dass ein *erheblicher Zusatznutzen* vorliegt. Somit liegt ein dramatischer Effekt vor, aus dem sich ein *Hinweis* auf einen Zusatznutzen ableiten lässt.
- Die geringe Häufigkeit von **Anämien** stellt ebenfalls einen *erheblichen Zusatznutzen* dar. Bei Therapie mit der FDC LDV/SOF traten Anämien bei 0 bzw. 0,92% der Patienten auf. Bei Behandlung mit einer TEL-basierten Therapie war die Häufigkeit 37%, bei BOC-basierter Therapie 43%. Daraus ergibt sich für die FDC LDV/SOF jeweils ein dramatischer Effekt und damit ein *Hinweis* auf einen Zusatznutzen.

Fazit

Für die FDC LDV/SOF besteht bei therapieerfahrenen Patienten gegenüber der Vergleichstherapie BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt SVR sowie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen in Bezug

auf UE-Endpunkte. Wegen der höheren Relevanz des Endpunkts SVR ergibt sich insgesamt ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen.

4. Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion: FDC LDV/SOF vs. PEG/RBV

Die FDC LDV/SOF wurde bei Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion in der einarmigen Studie ERADICATE geprüft. Wie bereits erwähnt, wurde für die historische Evidenz für die Vergleichstherapie PEG/RBV beispielhaft nur aus RCTs, nicht jedoch aus einarmigen Studien berücksichtigt. Aus diesem Grund wird für alle betrachteten Endpunkte mit Zusatznutzen die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens jeweils als Anhaltspunkt und selbst bei dramatischen Effekten nicht als Hinweis eingestuft. Zudem wird die Darstellung des Zusatznutzens für therapienaive Patienten als beispielhaft für die gesamte Population von Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion angesehen (Begründung siehe „Fazit“).

Endpunkt SVR

Nach 12-wöchiger Behandlung mit der FDC LDV/SOF erreichten 98% der Patienten SVR, nach Anwendung der Vergleichstherapie dagegen nur 26%. Auch für diese Patientengruppe ist damit die Definition für einen *erheblichen Zusatznutzen* entsprechend dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA (§ 5, Absatz 7) erfüllt.

Endpunkt UE

Ein Zusatznutzen der FDC LDV/SOF besteht gegenüber der Vergleichstherapie hinsichtlich SUE, UE mit einer Schwere ≥ 3 , Abbruch wegen UE und Anämie.

- Ein Vorteil wegen einer geringen Rate von **SUE** (2 vs. 16,6%) stellt wegen relevanter Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen einen *erheblichen Zusatznutzen* dar. Gegenüber der Vergleichstherapie liegt ein dramatischer Effekt vor.
- Der Vorteil der FDC hinsichtlich **UE mit einer Schwere ≥ 3** (8 vs. 55%) stellt ebenfalls einen *beträchtlichen Zusatznutzen* durch die bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Auch hier ergab sich ein dramatischer Effekt.
- Der Vorteil durch einen geringeren Anteil von Patienten mit **Abbruch wegen UE** (0 vs. 11%) ist ebenfalls als *erheblicher Zusatznutzen* einzustufen, weil dies als Hinweis auf die relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen anzusehen ist. Auch für diesen Endpunkt konnte ein dramatischer Effekt festgestellt werden.
- Eine geringere Rate von **Anämien** (0 vs. 33%) wird ebenfalls als *erheblicher Zusatznutzen* angesehen, weil eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen vorliegt. Für diesen UE-Endpunkt ließ sich für die FDC LDV/SOF wiederum ein dramatischer Effekt nachweisen.

Fazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für die FDC LDV/SOF basiert auf den SVR-Raten der Studie ERADICATE bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1, die keinen Unterschied zwischen den HIV/HCV-Koinfizierten und HCV-Monoinfizierten Patienten zeigen. Zugelassen ist die FDC LDV/SOF für die Behandlung von HIV/HCV-Koinfizierten Patienten unabhängig von der bisherigen Therapieerfahrung. Auch das aktuelle Addendum der deutschen Leitlinie zur Behandlung der CHC empfiehlt, die Therapie bei HIV/HCV-Koinfizierten so wie bei Patienten mit HCV-Monoinfektion durchzuführen (206). Bei der Behandlung der CHC ist die Population der HIV/HCV-Koinfizierten Patienten somit nicht mehr als Sonderpopulation zu betrachten.

Daher wird für die gesamte Population von Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion ein *Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen* gesehen.

5. Patienten mit CHC durch GT 1,4 und dekompensierter Zirrhose

Für Patienten mit CHC durch GT 1 oder 4 und dekompensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation, bei denen die Anwendung der FDC LDV/SOF entsprechend der Zulassung geprüft wurde, liegen Ergebnisse aus der Studie SOLAR-1 vor. Für diese Patienten sind die in diesem Dossier festgelegten Vergleichstherapien nicht zugelassen. Sie stellen somit keine Therapieoption dar, weswegen sich ein Vergleich erübrigt. Zwar gibt es Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit dekompensierter Zirrhose (206), doch können diese nicht als erprobte Therapieoptionen angesehen werden.

Vor diesem Hintergrund stellen die in der Studie SOLAR-1 beobachteten SVR-Raten von rund 90% bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose vor Transplantation und von bis zu 96% bei Patienten nach Transplantation mit Zirrhose eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Entsprechend dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung (§5, Absatz 7) besteht somit für die FDC LDV/SOF ein *erheblicher Zusatznutzen*.

Auch ohne Durchführung eines Vergleichs ist davon auszugehen, dass ein dramatischer Effekt vorliegt. Daher wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als *Hinweis* angesehen.

6. Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 und Zirrhose

Für alle therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3 und Zirrhose konnte nachgewiesen werden, dass sie SVR erreicht haben. Vergleichbar hohe SVR-Raten sind aus historischen Studien mit der Vergleichstherapie PEG/RBV für diese Patientengruppe nicht bekannt. Daher liegt ein Zusatznutzen für die FDC LDV/SOF vor.

Da bisher nur eine relativ geringe Anzahl von Patienten untersucht wurde, die nicht mit der zugelassenen Therapiedauer behandelt wurden (12 Wochen anstatt 24 Wochen), und kein

Vergleich durchgeführt wurde, ist ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen* anzunehmen.

Ergänzende Darstellung: Zusatznutzen der FDC LDV/SOF bei Genotyp 1 gegenüber der RBV-Komponente der Vergleichstherapien

Der Zusatznutzen einer Therapie mit der FDC LDV/SOF über 8, 12 bzw. 24 Wochen wurde jeweils im direkten Vergleich einer entsprechenden Therapie mit zusätzlicher RBV-Gabe gegenübergestellt. Dadurch lässt sich der Zusatznutzen der FDC gegenüber der RBV-Komponente der Vergleichstherapien für UE-Endpunkte (UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5%) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität direkt vergleichen.

UE

Für die FDC LDV/SOF allein wurde ein signifikanter Vorteil in Bezug auf die Häufigkeit von Fatigue und Anämien festgestellt.

- Bei Therapie mit der FDC LDV/SOF trat **Fatigue** mit einer Häufigkeit zwischen 20,9% und 24,4% auf, bei gleichzeitiger Gabe von RBV lag die Rate zwischen 34,7% und 45,0%. Dies ist als bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen und damit als *beträchtlicher Zusatznutzen* anzusehen.
- Eine **Anämie** wurde bei Anwendung der FDC LDV/SOF mit einer Häufigkeit zwischen 0 bis 0,9% beobachtet. Bei zusätzlicher Gabe von RBV trat bei 7,9% bis 10,8% der Patienten eine Anämie auf. Damit wird auch für diesen Endpunkt durch die FDC LDV/SOF eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen erreicht, was einem *beträchtlichen Zusatznutzen* entspricht.

Der Zusatznutzen der FDC LDV/SOF war in den drei RCTs ION-1, ION-2 und ION-3 zu beobachten. Es wurden unterschiedliche Patientengruppen (Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv und therapieerfahren) untersucht, und die Dauer der Behandlung variierte zwischen 8, 12 und 24 Wochen. Wegen der Konsistenz der Ergebnisse über 3 unabhängige Studien hinweg wird dennoch nicht nur ein Hinweis, sondern ein *Beleg* auf einen Zusatznutzen gesehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Mit allen Instrumenten, die zur Beurteilung der Lebensqualität eingesetzt wurden (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI: Hep C) wurde unabhängig von der untersuchten Patientengruppe (Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv und therapieerfahren) und der Behandlungsdauer (8, 12 oder 24 Wochen) festgestellt, dass sich die Lebensqualität bei alleiniger Anwendung der FDC LDV/SOF im Verlauf der Behandlung verbesserte: Bei Therapieende wurde sie von den Patienten fast ausnahmslos besser beurteilt als bei der Ausgangsbewertung zu Beginn der Therapie. Bei zusätzlicher Gabe von RBV zeigte sich im Vergleich zur jeweils gleichlangen Therapie mit der FDC fast ebenso ausnahmslos, dass die Lebensqualität bei Therapieende entweder schlechter beurteilt wurde als zu Beginn oder die Besserung weniger aus-

geprägt war. Für die meisten Vergleiche unterschieden sich die Änderungswerte für die FDC LDV/SOF allein von der entsprechenden Behandlung mit zusätzlicher RBV-Gabe.

Die Ergebnisse, die mit dem Instrument FACIT-F erhoben wurden, bestätigen außerdem die Ergebnisse für den UE-Endpunkt Fatigue: Bei alleiniger Gabe der FDC besserte sich die Fatigue im Therapieverlauf, bei zusätzlicher Gabe von RBV verschlechterte sie sich dagegen.

Auch die Beeinträchtigung der Aktivität – bei der Arbeit wie auch allgemein – nahm unter alleiniger Therapie mit der FDC LDV/SOF ab, bei zusätzlicher Gabe von RBV dagegen in fast allen Vergleichen zu.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens durch eine Verbesserung der Lebensqualität wird durch das 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA nicht definiert. Eine Verbesserung der Lebensqualität kann jedoch als ähnlich relevant wie die bedeutsame Verminderung von Nebenwirkungen angesehen werden und ist daher als *beträchtlicher Zusatznutzen* anzusehen.

Für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gilt das gleiche wie für die UE-Endpunkte: Die Ergebnisse wurden ebenfalls in den 3 RCTs der Phase 3 (ION-1, ION-2, ION-3) erhoben. Wegen der Konsistenz der Ergebnisse über 3 unabhängige Studien hinweg wird ebenfalls nicht nur ein Hinweis, sondern ein *Beleg* auf einen Zusatznutzen gesehen, obwohl unterschiedliche Patientengruppen (Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv und erfahren) untersucht wurden, und die Dauer der Behandlung zwischen 8 und 24 Wochen variierte.

Gesamtfazit

In Bezug auf die Verringerung des Anteils von Patienten, die keine SVR erreichten, zeigten sich für die FDC LDV/SOF in nicht adjustierten ITCs dramatische Effekte entsprechend der Operationalisierung des IQWiG. Dies trifft für alle untersuchten Patientengruppen mit CHC durch GT 1 zu – mit Ausnahme der 8-wöchigen Anwendung bei therapienaiven Patienten. Es ergibt sich:

- bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT1 für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt für einen erheblichen und für die betrachteten UE-Endpunkte ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV,
- bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT1 und Zirrhose ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt SVR sowie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die betrachteten UE-Endpunkte gegenüber der Vergleichstherapie PEG/RBV,
- bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT1 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt SVR und die UE-Endpunkte gegenüber der Vergleichstherapie BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV,

- bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion in Bezug auf den Endpunkt SVR und die UE-Endpunkte ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie PEG/RBV, wobei die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens jeweils als Anhaltspunkt eingestuft wird.

Direkte Vergleiche der FDC LDV/SOF mit der RBV-Komponente der Vergleichskomponente ergaben einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Endpunkte Fatigue und einen erheblichen Zusatznutzen für die Endpunkt Anämie sowie einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für Patienten mit CHC durch GT 1 und 4 und dekompensierter Zirrhose besteht ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen.

Für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Zusammenfassende Schlussfolgerung zum Zusatznutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Fixdosis-Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir, die zur Therapie der chronischen Hepatitis C eingesetzt wird, ist aus der Zusammenschau der Daten zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität ein **erheblicher** Zusatznutzen für Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion festzustellen. Die Wahrscheinlichkeit ist insgesamt als Hinweis zu werten (bei den meisten Patientengruppen war ein Hinweis ableitbar; bei einer Patientengruppe konnte lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden; dem standen jedoch in den direkten Vergleichen zur Ribavirin-Komponente der Vergleichstherapie Belege gegenüber). Die Einstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Beleg ist auch vor dem Hintergrund der nachgewiesenen dramatischen Effekte gerechtfertigt, die sich zwischen 4-facher und 25-facher Verbesserung gegenüber den Vergleichstherapien darstellen.

Der Zusatznutzen besteht für den patientenrelevanten Endpunkt des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR), was gleichbedeutend mit einer Heilung der CHC-Infektion ist. Durch die Heilung der CHC sind die Patienten nicht mehr dem Risiko einer Krankheitsprogression und einer erhöhten Mortalität durch Folgekomplikationen ausgesetzt. Darüber hinaus ist die Anwendung der Fixdosis-Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir erheblich besser verträglich, was aus den erheblich niedrigeren Therapieabbruchraten abzuleiten und klinisch von hoher Relevanz ist. In den Phase-III-Studien konnte außerdem ein dramatischer Rückgang der Ribavirin-assoziierten Anämie gezeigt werden. Für alle Patientengruppen mit HCV-Genotyp 1-Infektion wurden hohe SVR-Raten nachgewiesen, unabhängig davon, ob die Patienten bereits erfolglos vorbehandelt waren (inkl. nach Versagen einer Proteasehemmer-basierten Triple-Therapie), eine Leberzirrhose vorlag oder eine HIV-Ko-Infektion. Selbst Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose erreichten eine sehr hohe SVR-Rate.

Bei der Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens muss auch berücksichtigt werden, dass mit der FDC LDV/SOF standardmäßig eine Interferon-freie und größtenteils Ribavirin-freie

Therapie für alle Patienten mit CHC durch GT 1 (Ribavirin nur noch für Patienten mit dekompenzierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation) zur Verfügung steht, die mit der Fixdosiskombination einfach und in kurzer Zeit (8, 12 bzw. 24 Wochen Therapiedauer) durchzuführen ist.

Die innovative Fixdosis-Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir ist ein therapeutischer Durchbruch für Patienten, die bisher nicht mit Interferon-basierten Therapien behandelt werden konnten. Dies schließt auch Patienten mit dekompenzierter Zirrhose vor bzw. nach einer Lebertransplantation ein. Auch für Patienten mit Versagen einer Interferon-basierten Triple-Therapie mit Protease-Inhibitoren besteht nun eine Interferon-freie Option mit sehr hohen Heilungsraten. Deshalb haben auch die Zulassungsbehörden durch ein beschleunigtes Zulassungsverfahren (*accelerated procedure*) sichergestellt, dass Harvoni® möglichst schnell für den therapeutischen Einsatz verfügbar ist.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält 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 Fragestellung, die im vorliegenden Modul 4 untersucht wird, ergibt sich aus der Zulassung für die Fixdosiskombination (*fixed dose combination*, FDC) Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF). Die FDC LDV/SOF ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC). Nähere Spezifikationen gibt die Fachinformation für Patienten mit Infektionen durch den Genotyp (GT) 1, 3 und 4 incl. Patienten mit HIV-Ko-Infektion (1). Die Angaben zur Behandlungsdauer in der Fachinformation unterscheiden bei den Patienten mit Infektion durch GT 1,4 Patienten ohne Zirrhose, mit kompensierter Zirrhose sowie mit dekomensierter Zirrhose vor und nach Lebertransplantation; die Angaben für Patienten mit GT 3-Infektion beziehen sich auf Patienten mit Zirrhose und/oder therapieerfahrene Patienten.

Die daraus abzuleitende Fragestellung lautet daher, welchen Zusatznutzen es für Patienten mit CHC für eine Behandlung mit der FDC LDV/SOF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte anhaltendes virologisches Ansprechen (*sustained virologic response*, SVR), unerwünschte Ereignisse (UE) und Lebensqualität. In diesem Dossier zur Nutzenbewertung der FDC LDV/SOF wird vorrangig der Nutzen und Zusatznutzen für Patienten mit CHC durch den GT 1 – unabhängig von Vortherapie und Zirrhosestatus – und für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion dargestellt. Ergänzend werden Daten für Patienten mit CHC durch GT 3 sowie

für Patienten mit dekompenzierter Zirrhose und Patienten nach Lebertransplantation vorgelegt.

Die antivirale Therapie bei CHC wird aktuell in hohem Maße individualisiert durchgeführt. D. h., abhängig vom auslösenden Genotyp (GT), dem Ansprechen unter der aktuellen Therapie, einer ggf. erfolglos durchgeführten Vorbehandlung, von Komorbiditäten wie bspw. einer gleichzeitig bestehenden HIV-Infektion. Zur besseren Übersicht sind die im vorliegenden Dossier berücksichtigten Patientengruppen und die jeweiligen Therapieregime tabellarisch dargestellt (Tabelle 4-4).

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

Teil-Population, differenziert nach HCV-Genotyp und Therapieerfahrung	Intervention (Kombinationstherapie)	Komparator (wenn nicht anders angegeben Kombinationstherapie)	Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
GT 1 TN ohne Zirrhose	8/12 W FDC LDV/SOF	PI (Boceprevir, Telaprevir) + RBV + PEG	ION-1 ION-3 LONESTAR (Kohorte 1)
GT 1 TN mit Zirrhose	12/24 W FDC LDV/SOF	RBV + PEG	ION-1
GT 1 TE (vorheriger Relaps oder Non-Response)	12/24 W FDC LDV/SOF	PI (Boceprevir, Telaprevir) + RBV + PEG	ELECTRON (Part 6) ION-2 GS-US-337-0121 LONESTAR (Kohorte 2)
GT 1 TE (vorheriger Relaps oder Non-Response nach Therapie mit PI)	12/24 W FDC LDV/SOF	keine antivirale Therapie	GS-US-337-0121 ION-2 LONESTAR
GT 3 TN mit Zirrhose	12 W FDC LDV/SOF +	PEG/RBV	ELECTRON-2

Teil-Population, differenziert nach HCV-Genotyp und Therapieerfahrung	Intervention (Kombinationstherapie)	Komparator (wenn nicht anders angegeben Kombinationstherapie)	Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
	RBV		
GT 1 TN und HIV-Ko-Infektion	12 W FDC LDV/SOF	PEG/RBV	ERADICATE
GT1 und GT4 TN und TE mit dekompenzierter Zirrhose vor oder nach Lebertransplantation	24 W FDC LDV/SOF	keine antivirale Therapie	SOLAR-1
Abkürzungen: FDC: Fixdosiskombination, GT: Genotyp, LDV: Ledipasvir, PEG: Peginterferon alfa-1(a/b), PI: Proteasehemmer, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, TE: therapieerfahren, TN: therapienaiv, W: Wochen			

Entsprechend ergeben sich die folgenden Fragestellungen:

Welcher Zusatznutzen besteht für die FDC Ledipasvir/Sofosbuvir bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC) durch den Genotyp 1 oder 3 im Vergleich zur jeweils adäquaten Vergleichstherapie?

Population

Die zu betrachtende Population umfasst Patienten mit CHC durch den Genotyp (GT) 1 oder 3.

Intervention

Intervention ist die Fixdosiskombination (FDC) Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) allein oder in Kombination mit Ribavirin (RBV).

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie ist

- Peginterferon alfa-2 (PEG), Ribavirin (RBV) und Proteasehemmer (PI; Boceprevir oder Telaprevir) bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 ohne Zirrhose sowie bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 1
- Peginterferon alfa-2 und Ribavirin bei
 - Therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose
 - Therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3 und Zirrhose
 - Patienten mit CHC durch GT1 und Ko-Infektion durch HIV

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden untersucht:

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

Studientypen

Es werden überwiegend randomisierte Studien und einzelne einarmige Studien der Phase 2 und 3 herangezogen. Der Zusatznutzen der FDC Ledipasvir/Sofosbuvir bei erwachsenen Patienten wird in nicht adjustierten indirekten Vergleichen dargestellt. Für Patientenpopulationen, für die keine ausreichenden Ergebnisse aus klinischen Studien vorliegen oder für die vom G-BA keine Vergleichstherapie definiert wurde, wird der Nutzen anhand der vorliegenden Ergebnisse dargestellt (Patienten mit CHC durch GT 3, therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 nach Vortherapie mit PI („PI-Versager“) sowie Patienten mit dekompenzierter Zirrhose).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Zur Identifikation von Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen wurden, waren mehrere Recherchen erforderlich, um direkt vergleichende Studien sowie Studien für indirekte Vergleiche (ITCs) zu identifizieren.

Es waren drei übergreifende Rechercheblöcke erforderlich. Innerhalb dieser wurden ggf. weitere unterschiedliche Filterungen vorgenommen (siehe auch Abschnitt Anhang 4-A und Anhang 4-B). Die Ein- und Ausschlusskriterien werden im Folgenden detailliert dargestellt.

Kriterien für den Einschluss von Studien, in denen die Anwendung der Fixdosiskombination LDV/SOF untersucht wurde

Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der FDC Ledipasvir/Sofosbuvir lauteten wie folgt:

Einschlusskriterien

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

Intervention: Es wurden Studien berücksichtigt, die als Intervention die Anwendung der FDC LDV/SOF bzw. der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV untersuchten. Studien, die die FDC LDV/SOF ausschließlich in Kombination mit anderen Wirkstoffen untersuchten, gingen nicht in die Bewertung ein. Bei den eingeschlossenen Studien entsprechen die Dosierung und Anwendungsdauer der FDC LDV/SOF der in Deutschland geltenden Fachinformation (1). Diese Vorgehensweise entspricht der erteilten Zulassung für die FDC LDV/SOF.

Vergleichstherapie

Es konnten Studien eingeschlossen werden, in denen die FDC LDV/SOF mit der vom G-BA festgesetzten Vergleichstherapie verglichen wurden, nämlich

- a) der Kombination aus Peginterferon alfa-2, Ribavirin und einem Proteasehemmer (Boceprevir oder Telaprevir) (PI/PEG/RBV) oder
- b) der Kombination aus Peginterferon alfa-2 und Ribavirin (PEG/RBV).
- c) Berücksichtigt werden konnten außerdem Studien im Vergleich zu keiner antiviralen Therapie.

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

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

Studientyp

Es wurden folgende Studientypen eingeschlossen:

- Für weitere Untersuchungen und nicht adjustierte ITCs: randomisierte Studien und einarmige interventionelle Studien

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

Sprache: Es wurden Studien eingeschlossen, die in Deutsch, Englisch oder einer anderen westeuropäischen Sprache (Italienisch, Französisch, Spanisch, Portugiesisch, Niederländisch, alle skandinavischen Sprachen inkl. Finnisch) publiziert wurden.

Publikations-/Berichtstyp: Es wurden Studienberichte, Vollpublikationen und relevante Ergebnisse aus Studienregistereinträgen berücksichtigt. Kongresspräsentationen wurden nur dann berücksichtigt, wenn weder ein Studienbericht noch eine Vollpublikation oder Studienregistereintrag mit Ergebnissen vorlag.

Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

Population: Nicht eingeschlossen wurden Studien, in denen Patienten ausschließlich mit akuter Hepatitis C betrachtet wurden oder Patienten mit Hepatitiden durch andere Viren als das HCV. Prinzipiell wurden auch Studien ausgeschlossen, die ausschließlich bei asiatischen Patienten durchgeführt wurden. Bei diesen Patienten ist die Ribavirin-Dosierung regelmäßig geringer als die in Deutschland übliche Dosierung. Weitere Unterschiede im Vergleich zu Kaukasiern durch die Berücksichtigung ausschließlich dieser Populationen sind nicht auszuschließen. Somit sind diese Studien für Bewertungen im deutschen Versorgungskontext nicht geeignet. Darüber hinaus sind die Ansprechraten bei asiatischen Patienten nicht mit denen von kaukasischen Patienten vergleichbar (2). Aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmens lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung vorläufige Ergebnisse aus einer Studie nur mit japanischen Patienten vor. Die Ergebnisse werden ausschließlich der Vollständigkeit halber und nicht im Vergleich zu den Vergleichstherapien im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Ausgeschlossen wurden außerdem Studien, in denen der Anteil von Patienten mit anderen als dem betrachteten Genotypen im/in relevanten Studienarm/en größer als 20% war.

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

Intervention: Studien, in denen die FDC LDV/SOF ausschließlich in Kombination mit anderen Wirkstoffen als RBV geprüft wurde, wurden ausgeschlossen. Ausgeschlossen wurden außerdem Studien, in denen die FDC LDV/SOF Ledipasvir/Sofosbuvir in nicht zugelassener Dosierung oder Anwendungsdauer geprüft wurde.

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

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Anwendung der FDC
Ledipasvir/Sofosbuvir – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	E1	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit CHC	A1	Ausschließlich akute Hepatitis C; Hepatiden durch andere Viren als HCV
Intervention	E2	Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir oder Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir und Ribavirin	A2	Prüfung von Ledipasvir/Sofosbuvir ausschließlich in Kombination mit anderen Wirkstoffen; Dosierung/Anwendungsdauer entspricht nicht der in Deutschland zugelassenen Anwendung
Vergleichstherapie	E3	Kombination aus Peginterferon alfa-2, Ribavirin und einem Proteasehemmer (Boceprevir oder Telaprevir) oder Kombination aus Peginterferon alfa-2 und Ribavirin oder keine antivirale Therapie	A3	Ausschließlich andere als die genannten Vergleichstherapien
Endpunkte	E4	SVR Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität	A4	Ausschließlich andere Endpunkte
Studientyp	E5	RCT	A5	Alle anderen Studientypen
Studiendauer	E6	Keine Limitation	A6	Keine Limitation
Sprache	E7	Deutsch, Englisch oder andere westeuropäische Sprache	A7	Alle anderen Sprachen
Publikations-/Berichtstyp	E8	Studienbericht Vollpublikation Studienregistereintrag Kongresspräsentation (wenn keine Ergebnisse aus Vollpublikation bzw. Studienbericht vorlagen)	A8	Poster, (Konferenz-)Abstract oder ähnliche unvollständige Form, Studienregistereintrag ohne Ergebnisse), Mehrfachpublikation ohne zusätzl. Information

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Anwendung von der FDC
Ledipasvir/Sofosbuvir – Weitere Untersuchungen

Population	E1	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit CHC	A1	Ausschließlich akute Hepatitis C; Hepatiden durch andere Viren als HCV
Intervention	E2	Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir oder Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir und Ribavirin	A2	Prüfung von Ledipasvir/Sofosbuvir ausschließlich in Kombination mit anderen Wirkstoffen; Dosierung/Anwendungsdauer entspricht nicht der in Deutschland zugelassenen Anwendung
Vergleichstherapie	E3	Jegliche Vergleichstherapie (bei randomisierten Studien) Kein Komparator (bei einarmigen Studien)	A3	Keine Limitation
Endpunkte	E4	SVR Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität	A4	Ausschließlich andere Endpunkte
Studientyp	E5	Randomisierte Studien Einarmige interventionelle Studien	A5	Alle anderen Studientypen
Studiendauer	E6	Keine Limitation	A6	Keine Limitation
Sprache	E7	Deutsch, Englisch oder andere westeuropäische Sprache	A7	Alle anderen Sprachen
Publikations-/Berichtstyp	E8	Studienbericht Vollpublikation Studienregistereintrag Kongresspräsentation (wenn keine Ergebnisse aus Vollpublikation bzw. Studienbericht vorlagen)	A8	Poster, (Konferenz-)Abstract oder ähnliche unvollständige Form, Studienregistereintrag ohne Ergebnisse), Mehrfachpublikation ohne zusätzl. Information

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

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

Einschlusskriterien

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

Intervention: Für den nicht adjustierten indirekten Vergleich musste in mindestens einem Studienarm die Anwendung einer Triple-Therapie mit PEG/RBV/PI untersucht werden. Dosierung und Dauer der Anwendung der Triple-Therapie musste den Angaben der deutschen Fachinformation entsprechen (3, 4). Dabei wurden auch Anwendungen berücksichtigt, die in Bezug auf Dosierung und Dauer einer Response-gesteuerten Therapie entsprachen, sofern die Population die Voraussetzung für diese Anwendung erfüllte. In Anlehnung an die Vorgehensweise bei der frühen Nutzenbewertung von Boceprevir, wurden außerdem Studien berücksichtigt, bei denen die Gesamtdauer der Anwendung um bis zu 25% von den Angaben in der Fachinformation abwich (5).

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

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

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

Studientyp: Für den nicht adjustierten indirekten Vergleich wurden randomisierte Studien (RCTs) eingeschlossen, da auch die FDC LDV/SOF in randomisierten Studien geprüft wurde.

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

Sprache: Es wurden Studien eingeschlossen, die in Deutsch, Englisch oder einer anderen westeuropäischen Sprache (Italienisch, Französisch, Spanisch, Portugiesisch, Niederländisch, alle skandinavischen Sprachen inkl. Finnisch) publiziert wurden.

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

Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

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

Ausgeschlossen wurden außerdem Studien, in denen ausschließlich Ergebnisse zu asiatischen Patienten (insbesondere aus China, Taiwan und Japan) berichtet wurden. Bei diesen Patienten

ist die Ribavirin-Dosierung regelmäßig geringer als die in Deutschland übliche Dosierung. Weitere Unterschiede im Vergleich zu Kaukasiern durch die Berücksichtigung ausschließlich dieser Populationen sind nicht auszuschließen. Somit sind diese Studien für Bewertungen im deutschen Versorgungskontext nicht geeignet. Darüber hinaus sind die Ansprechraten bei asiatischen Patienten nicht mit denen von kaukasischen Patienten vergleichbar (2).

Ausgeschlossen wurden außerdem Studien, in denen der Anteil von Patienten mit anderen als dem betrachteten Genotypen im/in relevanten Studienarm/en größer als 20% war.

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

Intervention bzw. Vergleichstherapie: Ausgeschlossen wurden alle Studien, in denen Therapieschemata und Dosierungen untersucht wurden, die nicht den oben beschriebenen Einschlusskriterien entsprachen.

Studientypen: Andere Studientypen als RCTs wurden ausgeschlossen.

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

Filterkriterien

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

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für den **nicht adjustierten indirekten** Vergleich

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

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

Vorbemerkungen zu den Ein- und Ausschlusskriterien für Studien bei Patienten mit HIV-Ko-Infektion

Bislang wurden Patienten mit CHC und einer HIV-Ko-Infektion als Sonderpopulation betrachtet, bei denen der Nutzen einer gegen das HCV gerichteten antiviralen Therapie in ge-

sonderten Studien geprüft wurde, in denen nur Patienten mit HIV-Ko-Infektion eingeschlossen wurden. Bei Patienten mit CHC und HIV-Koinfektion schreitet die Lebererkrankung schneller voran und sie haben ein höheres Risiko, dass es unter der Therapie mit antiretroviralen Medikamenten zu lebertoxischen Wirkungen kommt (6). Durch die möglichen Arzneimittelinteraktionen zwischen antiretroviralen Arzneimitteln und den gegen das HCV eingesetzten Arzneimitteln gestaltete sich die Therapie schwierig und es musste mit hohen Abbruchraten wegen toxischer Effekte (bspw. Anämie) gerechnet werden (6). Durch die Einführung der neuen DAA (directly acting antivirals; direkt wirkende antivirale Wirkstoffe) werden Arzneimittelinteraktionen und Ribavirin-bedingte Anämien der Vergangenheit angehören. Es ist daher nicht unwahrscheinlich, dass sich die Therapie der HCV-Infektion bei Patienten mit CHC und HIV-Ko-Infektion „normalisieren“ wird und diese Patientengruppe nicht mehr zwangsläufig als Sonderpopulation eingestuft werden muss.

Für die FDC LDV/SOF liegt eine einarmige Studie (ERADICATE) zur Anwendung bei therapie-naïven Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion vor. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen und es liegen noch nicht alle Ergebnisse vor. Diese Studie wird in dem vorliegenden Dossier vor allem als Bestätigung dafür vorgelegt, dass auch bei HIV-Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren in Bezug auf die CHC durch die Therapie mit der FDC LDV/SOF vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können, wie bei Patienten ohne HIV-Ko-Infektion.

Vor diesem Hintergrund hält der pharmazeutischen Unternehmer es für vertretbar, dass für das durchgeführte nicht adjustierte ITC die Recherche nach Studien mit der Vergleichstherapie gekoppelt wurde an die generell durchgeführte Recherche zur Vergleichstherapie PEG/RBV, die eine Beschränkung auf RCT vorsieht. So wird für die Patientengruppe mit HIV-Ko-Infektion der Zusatznutzen auf Basis der ERADICATE-Studie einerseits und **explorisch** auf Basis von RCT mit PEG/RBV-Armen andererseits dargesellt.

Ein- und Ausschlusskriterien für die Recherche

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

Einschlusskriterien

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

Intervention: Es wurden Studien berücksichtigt, die in einem Studienarm als Intervention die Anwendung einer dualen Therapie mit PEG/RBV untersuchten. Dosierung und Dauer der Anwendung der Therapie musste den Angaben der deutschen Fachinformation entsprechen (7-9).

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

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

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

Studientyp: Die Suche wurde auf RCT eingeschränkt. Die Einschränkung auf RCT erfolgte, weil alle Studien mit der FDC LDV/SOF bei Patienten mit CHC durch GT1 und GT3 ebenfalls im randomisierten Design durchgeführt wurden. Lediglich bei Patienten mit einer HIV-Ko-Infektion wurde die Anwendung der FDC LDV/SOF in einer einarmigen Studie geprüft. Zur Begründung, warum auch für diese Patientengruppe die Suche nach Studien mit der Vergleichstherapie s.o. unter der Zwischenüberschrift „Vorbemerkungen zu den Ein- und Ausschlusskriterien für Studien bei Patienten mit HIV-Ko-Infektion“.

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

Sprache: Es wurden Studien eingeschlossen, die in Deutsch, Englisch oder einer anderen westeuropäischen Sprache (Italienisch, Französisch, Spanisch, Portugiesisch, Niederländisch, alle skandinavischen Sprachen inkl. Finnisch) publiziert wurden.

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

Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

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

Ausgeschlossen wurden außerdem Studien, in denen ausschließlich Ergebnisse zu asiatischen Patienten (insbesondere aus China, Taiwan und Japan) berichtet wurden. Bei diesen Patienten ist die Ribavirin-Dosierung regelmäßig geringer als die in Deutschland übliche Dosierung. Weitere Unterschiede im Vergleich zu Kaukasiern durch die Berücksichtigung ausschließlich dieser Populationen sind nicht auszuschließen. Somit sind diese Studien für Bewertungen im deutschen Versorgungskontext nicht geeignet. Darüber hinaus sind die Ansprechraten bei asiatischen Patienten nicht mit denen von kaukasischen Patienten vergleichbar (2).

Ausgeschlossen wurden außerdem Studien, in denen der Anteil von Patienten mit anderen als dem betrachteten Genotypen im/in relevanten Studienarm/en größer als 20% war.

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

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

Dies betraf insbesondere die Dosierung von Ribavirin, das bei CHC durch GT 1 immer gewichtsabhängig zu dosieren ist (7-9). Es wurden alle Studien ausgeschlossen, in denen Ribavirin nicht gewichtsabhängig dosiert wurde, obwohl dies für die untersuchte Population laut Fachinformation erforderlich gewesen wäre.

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

Studientypen: Alle anderen Studientypen als randomisierte Studien wurden ausgeschlossen.

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

Filterkriterien

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

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für den **nicht adjustierten indirekten** Vergleich bei Patienten mit Infektion durch HCV-GT 1 und Zirrhose

Population	E1	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit CHC durch den Genotyp 1 (therapienaiv) inkl. Patienten mit Zirrhose	A1	Ausschließlich andere als die unter E1 genannte Populationen Studien mit ausschließlich asiatischen Patienten (China, Japan, Taiwan). Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit relevanten GT bzw. weiteren relevante Subgruppen (z.B. mit Zirrhose) nicht gesondert dargestellt.
Intervention	E2	Peginterferon alfa-2 + Ribavirin	A2	Dosierung oder Therapieschema entspricht nicht den Angaben in den Fachinformationen für Peginterferon bzw. Ribavirin
Vergleichstherapie	E3	Jegliche Vergleichstherapie	A3	Keine Limitation
Endpunkte	E4	SVR Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität (nach SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI)	A4	Ausschließlich andere Endpunkte bzw. andere Endpunkt-Analyse, so dass Matching mit Sofosbuvir-Studie nicht möglich ist
Studientyp	E5	RCT/Randomisierte Studien	A5	Alle anderen Studientypen
Studiendauer	E6	Keine Limitation	A6	Zwischenauswertungen, die Ergebnisse vor Abschluss des geplanten Therapieregimes berichten
Sprache	E7	Deutsch, Englisch oder andere westeuropäische Sprache	A7	Alle anderen Sprachen
Publikationstyp	E8	Studienbericht, Vollpublikation, Studienregistereinträge, Dossiers der frühen Nutzenbewertung	A8	Poster, (Konferenz-)Abstract oder ähnliche unvollständige Form, Studienregistereinträge ohne Ergebnis, Mehrfachpublikation ohne zusätzl. Information

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für den **nicht adjustierten indirekten** Vergleich bei Patienten mit HIV-Ko-Infektion

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

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.

Für alle bibliografischen Recherchen wurden folgende Datenbanken berücksichtigt:

- Embase (Zugang über Ovid)

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

Es wurden bei der Suche keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Bei der Studien-selektion wurden nur Publikationen berücksichtigt, die in deutscher, englischer oder einer anderen westeuropäischen Sprache (Italienisch, Französisch, Spanisch, Portugiesisch, Niederländisch, alle skandinavischen Sprachen incl. Finnisch) publiziert wurden. Dies entspricht der vom IQWiG beschriebenen Vorgehensweise für die Literaturrecherche im Methodenpapier Version 4.1 (10).

Die bibliografische Recherche wurde durchgeführt:

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

Die vollständigen Suchstrategie sowie das Datum der Suche sind im Anhang 4-A dokumentiert.

Die durchgeführten Recherchen waren strukturell identisch und inhaltlich sehr ähnlich. Es wurden drei Rechercheblöcke durchgeführt, die sich jeweils durch die Einschlusskriterien in Bezug auf die Intervention unterschieden. Gesucht wurden Studien, in denen behandelt wurde mit:

- der FDC LDV/SOF bzw. der FDC LDV/SOF + RBV
- der Kombination aus PEG/RBV
- der Kombination aus PEG/RBV/PI

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

Ergänzend zu der Recherche in den genannten Datenbanken wurde eine Handsuche auf der Homepage des G-BA durchgeführt, um Nutzendossiers zu anderen Wirkstoffen im Indikationsgebiet und deren Bewertungen zu identifizieren.

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 voll-

ständig 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. krankheits-spezifische 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.

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

- [Clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)
- Suchportal der WHO ICTRP (<http://apps.who.int/trialsearch/>)

Es wurden bei der Suche keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

Die Suche erfolgte für die Informationsbeschaffung zu den im Abschnitt 4.3.2.3 (weitere Untersuchungen) dargestellten nicht adjustierten indirekten Vergleichen analog der Vorgehensweise für die bibliografische Recherche, d.h., für die verschiedenen Fragestellungen wurden getrennte Recherchen durchgeführt:

- Recherche für die LDV/SOF-Therapie: Suche für Studien nach dem zu bewertenden Arzneimittel
- Recherche für die PI/PEG/RBV-Therapie: Suche für Studien mit der Vergleichstherapie PI/PEG/RBV. Diese Recherche musste für die Studienregister EU Clinical Trials Register und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nochmals unterteilt werden in eine Recherche für die BOC/PEG/RBV-Therapie (Suche nach Studien mit BOC/PEG/RBV) und die TEL/PEG/RBV-Therapie (Suche nach Studien mit TEL/PEG/RBV)
- Recherche für die PEG/RBV-Therapie: Suche nach Studien mit der Vergleichstherapie PEG/RBV.

Wie bei der bibliografischen Recherche wurde für jeden Rechercheblock im Hinblick auf die weiteren Unter-Fragestellungen (insbesondere Genotyp und Status in Bezug auf eine antivirale Vorbehandlung der CHC) die gefundenen Treffer gefiltert.

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.

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

Alle jeweils selektierten Studien gingen in den Studienpool ein.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-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 Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studienebene für alle eingeschlossenen Studien, deren Ergebnisse für die Nutzenbewertung im Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) dargestellt werden.

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

Außerdem waren einarmige, interventionelle Zulassungstudien zu berücksichtigen, deren Ergebnisse im Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt sind. Aus den o.g. Gründen erübrigt sich für einarmige Studien die Beurteilung von Verzerrungsaspekten ebenfalls, da sich die wesentlichen Aspekte der Beurteilung auf die Randomisierung und Verblindung beziehen und diese Aspekte bei einarmigen Studien keine Rolle spielen. Daher wurde auch für alle einarmigen Studien auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene verzichtet.

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

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

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

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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.

Im Abschnitt 4.3.2.3 erfolgt für alle Studien eine zusammenfassende Beschreibung, wobei ggf. nicht alle Items des CONSORT-Statements berücksichtigt werden.

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

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

Andere Studien als die des pharmazeutischen Unternehmers wurden überwiegend zur Durchführung nicht adjustierter indirekter Vergleiche (ITCs) berücksichtigt, d.h., es wurden aus den Studien in der Regel nur einzelne Arme betrachtet. Vor diesem Hintergrund sind detailliertere Angaben zu Randomisierung, Fallzahlschätzung, Verblindung, statistischen Methoden etc., wie sie das CONSORT-Statement fordert, von geringerer Bedeutung und es wird davon ausgegangen, dass die in diesem Modul 4 vorgelegten Informationen zur Beschreibung dieser Studien ausreichend sind. Für diese Studien wurden in jedem Fall ebenfalls die CONSORT-Statements im Anhang 4-F des Moduls 4 ausgefüllt, so dass die erforderlichen Informationen zur Verfügung stehen.

In Abschnitt 4.3.2.3 werden auch nicht vergleichende (einarmige), interventionelle Studien dargestellt (z.B. ERADICATE). Da es sich um nicht randomisierte Studien handelt, kommen die Anwendungen des CONSORT-Statements zur Studienbeschreibung nicht in Frage. Die Kriterien des STROBE-Statements treffen nicht auf die unter Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten nicht vergleichenden Studien zu, weil es sich bei ihnen um interventionelle und nicht um Beobachtungsstudien handelt. Die TREND-Kriterien wurden für Studien entwickelt, die Interventionen in Bezug auf Verhalten oder Public-Health-Maßnahmen untersuchen(11). Die Beschreibung orientiert sich daher – soweit zutreffend – ebenfalls an den Kriterien des CONSORT-Statements. Nach Auffassung des IQWiG sind jedoch die TREND-Kriterien für einarmige Studien am besten geeignet, da durch sie bspw. Angaben zur Methodik der Rekrutierung

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 of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

tierung besser abgedeckt werden (12). Da im Falle einarmiger Studien, in denen im Gegensatz zu randomisierten Studien, die zur Anwendung kommende Therapie für alle Patienten vorab feststeht, ist die Gefahr eines Bias im Vergleich zu randomisierten Studien (bspw. durch Selbstrekrutierung) nicht auszuschließen. Es wird daher auf das Kriterium der Rekrutierung zusätzlich eingegangen, ohne die TREND-Kriterien insgesamt anzuwenden.

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.

Patientencharakteristika

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

- erwachsene Patienten (mindestens 18 Jahre alt)
- CHC, überwiegend durch den HCV-Genotyp 1
- Patienten mit oder ohne HIV-Ko-Infektion
- Patienten mit und ohne Leberzirrhose sowie Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose
- in Bezug auf die antivirale Behandlung der CHC therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten

Subgruppen wurden in den Studien des pU zur Anwendung der FDC LDV/SOF nach folgenden Charakteristika gebildet:

- Altersgruppe
- Geschlecht
- Rasse bzw. Ethnizität
- Body Mass Index (BMI)
- Region
- Eignung für eine Behandlung mit Inteferon
- Genotyp des HCV, bei GT 1 auch Subtyp (a/b)
- Diagnose einer Leberzirrhose
- Viruslast (HCV-RNA als IU/ml oder 6 log 10-Angabe) zu Beginn der Studie (Baseline)
- Konzentration der ALT
- IL28B-Genotyp
- Ergebnis einer erfolglosen antiviralen Vorbehandlung der CHC (Null-Response, Relaps)
- Behandlungsstatus (abgeschlossen vs. abgebrochen)
- Adhärenz mit Regime insgesamt sowie der FDC LDV/SOF bzw. RBV

Patientenrelevante Endpunkte

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

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

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

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

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

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Als patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die Heilung der Infektion durch das HCV wird das SVR dargestellt. Überwiegend werden SVR24-Ergebnisse berücksichtigt (bestimmt 24 Wochen nach Ende der Therapie). Dies entspricht den Vorgaben der nationalen wie auch internationalen Leitlinien (6, 13). Für einige Studien des pU lagen zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung erst Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 (bestimmt 12 Wochen nach Ende der Therapie) vor. In neueren Studien, die zu anderen Wirkstoffen publiziert wurden, sind ebenfalls nur die Ergebnisse zu SVR12 publiziert(14, 15).

Das anhaltende virologische Ansprechen kann bereits 12 Wochen nach Therapieende ermittelt werden(16, 17). Die Nicht-Nachweisbarkeit von HCV-RNA 12 Wochen nach Ende der Behandlung (SVR12) wird inzwischen von den europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden als primärer Endpunkt in klinischen Studien akzeptiert. Allerdings können gelegentlich späte Fälle von Relaps auftreten, im Allgemeinen ist jedoch die Dauerhaftigkeit von SVR hinreichend belegt worden (siehe (18)). Bei Anwendung von Sofosbuvir besteht eine hohe Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24: Dies wurde bereits im Nutzendossier für den Wirkstoff Sofosbuvir dargestellt (19) und das IQWiG geht in der Bewertung zu diesem Dossier von der Vergleichbarkeit von SVR12 zu SVR24 aus (12). Analysen zur Konkordanz von SVR12 und SVR24 wurden auch für Studien mit der FDC LDV/SOF durchgeführt (siehe Tabelle 4-10, Tabelle 4-11, Tabelle 4-12). In den Studien ION-1, ION-2 und LONESTAR lag die positive Prädiktion von SVR24 durch SVR12 bei 100%. D.h., bei allen Patienten, die SVR12 erreicht hatten, konnte auch 24 nach Ende der Therapie keine HCV-RNA nachgewiesen werden und bei dem einen Patienten, der SVR12 nicht erreichte, war auch 24 Wochen nach Ende der Therapie weiterhin HCV-RNA nachweisbar.

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

Tabelle 4-10: Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 bei Patienten mit CHC durch GT 1 in der Studie ION-1

	LDV/SOV 12W		LDV/SOF + RBV 12W		LDV/SOV 24W		LDV/SOF + RBV 24W		Gesamt	
	Anzahl Patienten entsprechend Erreichen von SVR24									
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
SVR12 erreicht	47	0	51	0	49	0	50	0	197	0
SVR12 nicht erreicht	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Positive Prädik- tion durch SVR12	100%		100%		100%		100%		100%	
Patienten des Full-Analysis-Set der Studie ION-1 (alle Patienten Genotyp-1-Infektion, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben). In die Analyse gingen nur Patienten ein, für die Daten aus der Woche 12 und 24 nach Ende der Therapie vorlagen.										

Tabelle 4-11: Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 bei Patienten mit CHC durch GT 1 in der Studie ION-2

	LDV/SOV 12W		LDV/SOF + RBV 12W		Gesamt	
	Anzahl Patienten entsprechend Erreichen von SVR24					
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
SVR12 erreicht	98 (100%)	0	107 (100%)	0	205 (100%)	0
SVR12 nicht erreicht	0	1 (100%)	0	0	0	1 (100%)
Positive Prädiktion durch SVR12	100%		100%		100%	
Patienten des Full-Analysis-Set der Studie ION-2 (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben). In die Analyse gingen nur Patienten ein, für die Daten aus der Woche 12 und 24 nach Ende der Therapie vorlagen.						

Tabelle 4-12: Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 bei Patienten mit CHC durch GT 1 in der Studie LONESTAR (Kohorte 1 mit therapienaiven Patienten)

	Gruppe 1: LDV/SOV 8W		Gruppe 2: LDV/SOF + RBV 8W		Gruppe 3: LDV/SOV 12W		Gesamt	
	Anzahl Patienten entsprechend Erreichen von SVR24							
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
SVR12 erreicht	18	0	21	0	8	0	47	0
SVR12 nicht er- reicht	0	0	0	0	0	0	0	0
Positive Prädiktion durch SVR12	100%		100%		100%		100%	
Patienten des Full-Analysis-Set der Studie LONESTAR (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studien- medikation erhalten haben). In die Analyse gingen nur Patienten ein, für die Daten aus der Woche 12 und 24 nach Ende der Therapie vorlagen.								

Laut aktueller deutscher Leitlinie ist das Ziel der Behandlung der CHC die Elimination des HCV und damit die Senkung von Morbidität und Mortalität (6). Nachgewiesen wird die erfolgreiche Viruselimination in der Praxis dadurch, dass dauerhaft, d.h. mindestens 24 Wochen nach Ende der Therapie, keine Virus-RNA im Blut nachweisbar ist (anhaltendes oder dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)). Die Bestimmung des SVR ist etablierte Praxis, und SVR wurde bei Patienten mit Hepatitis C vom G-BA in früheren Verfahren bereits als patientenrelevant anerkannt (20-22). Zur weiteren Begründung, warum SVR als Surrogatendpunkt eingesetzt wurde, siehe Abschnitt 4.5.4.

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

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

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).

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

Entfällt, da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. 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.

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.

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.

Die Untersuchungen zum Zusatznutzen der FDC LDV/SOF basieren nahezu ausschließlich auf nicht adjustierten ITCs. Bei dieser Methode ist prinzipiell ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen, weil davon auszugehen ist, dass die in den Vergleichen gegenübergestellten Patientenpopulationen sich in wesentlichen Merkmalen unterscheiden können.

Sensitivitätsanalysen sind nur sehr beschränkt durchzuführen, da aus den Studienarmen mit den Vergleichstherapien nur aggregierte Daten zu Verfügung stehen.

Im Sinne von Sensitivitätsanalysen wurden bei offensichtlich inhomogenen Patientenpopulationen, wie es bei den Studienarmen mit therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 1 der Fall ist, die Studienarme mit der FDC LDV/SOF bzw. mit der Vergleichstherapie unterschiedlich gepoolt. Dadurch kann zumindest grob eingeschätzt werden, inwieweit die unterschiedlichen Patientencharakteristika das Ergebnis der nicht adjustierten ITCs beeinflussen.

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.

Subgruppen wurden in den Studien des pU zur Anwendung der FDC LDV/SOF nach folgenden Charakteristika gebildet:

- Altersgruppe
- Geschlecht
- Rasse bzw. Ethnizität
- Body Mass Index (BMI)
- Region
- Eignung für eine Behandlung mit Inteferon
- bei GT 1-Subtyp (a/b)
- Diagnose einer Leberzirrhose
- Konzentration der ALT
- IL28B-Genotyp
- Ergebnis einer erfolglosen antiviralen Vorbehandlung der CHC (Null-Response, Relaps)
- Behandlungsstatus (abgeschlossen vs. abgebrochen)
- Adhärenz mit Regime insgesamt sowie der FDC LDV/SOF bzw. RBV

Analysen zur Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren wurden in Bezug auf die ZVT nicht durchgeführt, da keine direkt vergleichenden Studien zur FDC LDF/SOF vs. der ZVT vorlagen. Eine Analyse möglicher Effektmodifikatoren mithilfe nicht adjustierter ITCs wurde als nicht adäquat angesehen, da die jeweils betrachteten Gruppen jeweils nur einen Teil der Studienpopulationen darstellen und das prinzipiell bei nicht adjustierten ITC anzunehmende Verzerrungspotenzial hier noch stärker ins Gewicht fallen würde. Abgesehen davon ergibt

sich aus Ergebnisse für SVR in den betrachteten Subgruppen für die FDC LDV/SOF kein Anhaltspunkt für relevante Effektmodifikatoren.

Für relevante Subgruppenmerkmale, aus denen sich ein gesondertes Therapieregime für die ZVT ergibt (bspw. Patienten mit Zirrhose) erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse für SVR als nicht adjustiertes ITC speziell für diese Gruppe (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Darüber hinaus werden zur Information für therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 die Ergebnisse für SVR für die Gruppen der vormaligen Null-Responder und Relapser mittels eines nicht adjustierten ITC dargestellt.

Es werden außerdem die Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 für Subgruppen aus den Studien ION-1, ION-2, ION-3 und LONESTAR jeweils für den zulassungskonformen Studienarm dargestellt (siehe 4.3.2.3.3.4). Für die Studien ELECTRON-2 und GS-US-337-0121 lagen Subgruppenanalysen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor; für die Studien ELECTRON (Part 6) wird begründet, warum Ergebnisse für Subgruppen nicht vorgelegt werden (siehe 4.3.2.3.3.4). Die im Abschnitt 4.3.2.3.3.4 dargestellten Ergebnisse zu Subgruppen entsprechen nicht den oben formulierten Anforderungen für Subgruppenanalysen. Sie ermöglichen jedoch eine Orientierung, ob und für welche Subgruppen möglicherweise abweichende Effekte in Bezug auf den Endpunkt SVR zu erwarten sind.

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 Analyseverfahren 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 Programm-codes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*
- *Es wurden keine adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt, weil keine Studien vorlagen, die für einen solchen Vergleich hätten herangezogen werden können. Die Vorgehensweise für die vorgelegten nicht adjustierten indirekten Vergleiche findet sich am Beginn des Abschnitts 4.3.2.3.*

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, 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 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ¹⁾	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
ION-1 GS-US-337- 0102	ja	ja	abgeschlossen	09/2012- 04/2014	LDV/SOF 24W LDV/SOF + RBV 24W LDV/SOF 12W LDV/SOF + RBV 12W
ION-2 GS-US-337- 0109	ja	ja	abgeschlossen	01/2013- 02/2014	LDV/SOF 24W LDV/SOF + RBV 24W LDV/SOF 12W LDV/SOF + RBV 12W
ION-3 GS-US-337- 0108	ja	ja	abgeschlossen	05/2013- 03/2014	LDV/SOF 12 LDV/SOF + RBV 8W LDV/SOF 8W
LONESTAR GS-US-337- 0118	ja	ja	abgeschlossen	10/2012- 07/2013	LDV/SOF 8W LDV/SOF + RBV 8W LDV/SOF 12W LDV/SOF 12W LDV/SOF + RBV 12W
ELECTRON-2 GS-US-337- 0122	ja	ja	laufend	04/2013- 02/2015	LDV/SOF 12W LDV/SOF + RBV 12W
ELECTRON P7977-0523 (Part 6) ²⁾	ja	ja	abgeschlossen	11/2010- 10/2013	LDV/SOF 12W GT1 TE LDV/SOF + RBV 12W GT1 TE LDV/SOF 12W GT2/3 TN LDV/SOF 12W GT2/3 TE LDV/SOF + RBV GT1 Hämophilie LDV/SOF + RBV 6W GT1 TN LDV/SOF 6W GT1 TN
GS-US-248- 0120	ja	ja	abgeschlossen	05/2011- 08/2013	LDV + GS-9451 + Te- gobuvir + RBV 24W LDV + GS-9451 + Te- gobuvir + RBV 12/24W
GS-US--248- 0121	ja	ja	abgebrochen	07/2011- 06/2013	LDV + GS-9451 + PEG + RBV 6/12W RGT PEG + RBV 24W RGT
GS-US-248- 0131	ja	ja	abgeschlossen	09/2011- 07/2013	LDV + GS-9451 + Te- gobuvir + RBV LDV + GS-9451 + Te- gobuvir + RBV-PBO

Studie ¹⁾	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					LDV + GS-9451 + Te- gobuvir-PBO + RBV
GS-US-248- 0132	ja	ja	abgeschlossen	09/2011- 01/2013	LDV + GS-9451 + Tegobuvir + RBV 24W LDV + GS-9451 + Tegobuvir + RBV-PBO 24W LDV + GS-9451 + Tegobuvir + RBV 24W LDV + GS-9451 + Tegobuvir-PBO + RBV 24W
GS-US-256- 0124	ja	ja	abgeschlossen	06/2011- 03/2013	Arm 1: abgebrochen Arm 2: LDV + GS-9451 + PEG + RBV Arm 3: abgebrochen
GS-US-256- 0148	ja	ja	abgeschlossen	06/2011- 06/2013	LDV + GS-9451 + PEG + RBV RGT LDV + GS-9451-PBO + PEG + RBV RGT
GS-US-337- 0133	nein	ja	abgeschlossen	10/2013- 04/2014	LDV/SOF + RBV 8W LDV/SOF + GS-9669 250mg 8W LDV/SOF + GS-9669 500mg 8W
GS-US-337- 0121	nein	ja	laufend	10/2013- 09/2014	LDV/SOF + PBO 24W PBO 12W <u>gefolgt von</u> LDV/SOF + RBV 12W
SOLAR-1 GS-US-337- 0123	nein	ja	laufend	09/2013- 11/2014	Gruppe 1: LDV/SOF 12W LDV/SOF 24W Gruppe 2: LDV/SOF 12W LDV/SOF 24W Gruppe 3: LDV/SOF 12W LDV/SOF 24W Gruppe 4: LDV/SOF 12W LDV/SOF 24W Gruppe 5: LDV/SOF 12W LDV/SOF 24W

Studie ¹⁾	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					Gruppe 6: LDV/SOF 12W LDV/SOF 24W Gruppe 7: LDV/SOF 12W LDV/SOF 24W
SOLAR-2 GS-US-337- 0124	nein	ja	laufend	01/2014- 05/2015	Gruppe 1: LDV/SOF + RBV 12W LDV/SOF + RBV 24W Gruppe 2: LDV/SOF + RBV 12W LDV/SOF + RBV 24W Gruppe 3: LDV/SOF + RBV 12W LDV/SOF + RBV 24W Gruppe 4: LDV/SOF + RBV 12W LDV/SOF + RBV 24W Gruppe 5: LDV/SOF + RBV 12W LDV/SOF + RBV 24W Gruppe 6: LDV/SOF + RBV 12W LDV/SOF + RBV 24W Gruppe 7: LDV/SOF + RBV 12W LDV/SOF + RBV 24W
GS-US-337- 0113 (Japan)	nein	ja	abgeschlossen	10/2013- 06/2014	LDV/SOF 12W LDV/SOF + RBV 12W LDV/SOF 12W LDV/SOF + RBV 12W
1) Die Tabelle enthält nur Angaben zu solchen Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die als RCTs zu klassifizieren sind. Der Inhalt dieser Tabelle stimmt daher nicht mit dem von Tabelle 4-34 überein. 2) In Part 6 der ELECTRON-Studie erfolgte die Zuteilung auf die Arme LDV/SOF 12W GT1 und LDV/SOF + RBV 12W GT1 randomisiert GT: Genotyp, LDV: Ledipasvir, LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, PEG: Peginterferon, PBO: Plazebo, RGT: Response-gesteuert, RBV: Ribavirin, TE: therapieerfahren, TN: therapienaiv, W: Woche					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

Stand der Information ist der 06. November 2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ION-1 GS-US-337-0102	Kein Vergleich mit ZVT
ION-3 GS-US-337-0108	Kein Vergleich mit ZVT
ION-2 GS-US-337-0109	Kein Vergleich mit ZVT
LONESTAR GS-US-337-0118	Kein Vergleich mit ZVT
ELECTRON-2 GS-US-337-0122	Kein Vergleich mit ZVT
ELECTRON P7977-0523 (Part 6) ¹⁾	Kein Vergleich mit ZVT
GS-US-248-0120	Nicht zugelassene Kombinationstherapie
GS-US--248-0121	Nicht zugelassene Kombinationstherapie
GS-US-248-0131	Nicht zugelassene Kombinationstherapie
GS-US-248-0132	Nicht zugelassene Kombinationstherapie
GS-US-256-0124	Nicht zugelassene Kombinationstherapie
GS-US-256-0148	Nicht zugelassene Kombinationstherapie
GS-US-337-0133	Nicht zugelassene Kombinationstherapie
GS-US-337-0121	Kein Vergleich mit ZVT
SOLAR-1 GS-US-337-0123	Kein Vergleich mit ZVT
SOLAR-2 GS-US-337-0124	Kein Vergleich mit ZVT
GS-US-337-0113 (Japan)	Kein Vergleich mit ZVT; Studie entspricht nicht deutschem Versorgungskontext

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.

Zur Identifizierung aller relevanten RCTs zur Anwendung LDV/SOF-basierter Regime wurde eine bibliografische Literaturrecherche am 05.09.2014 durchgeführt.

Es wurden insgesamt $n = 81$ Treffer identifiziert (Siehe Anhang 4-A zum Ablauf der Literaturrecherche). Nach Ausschluss von Duplikaten ($n = 20$) verblieben $n = 61$ Treffer, für die die Titel- und Abstract-Sichtung durchgeführt wurde. Anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs wurden 56 Treffer nach der Titel- und Abstract-Sichtung ausgeschlossen. Es verblieben also 5 Publikationen, für die eine Volltext-Sichtung durchzuführen war. Diese 5 Publikationen mussten ausgeschlossen werden, weil die Vergleichstherapien nicht den Einschlusskriterien entsprach. Es wurden daher keine relevanten RCTs eingeschlossen.

Eingeschlossene Publikationen zur relevanten RCTs

Keine.

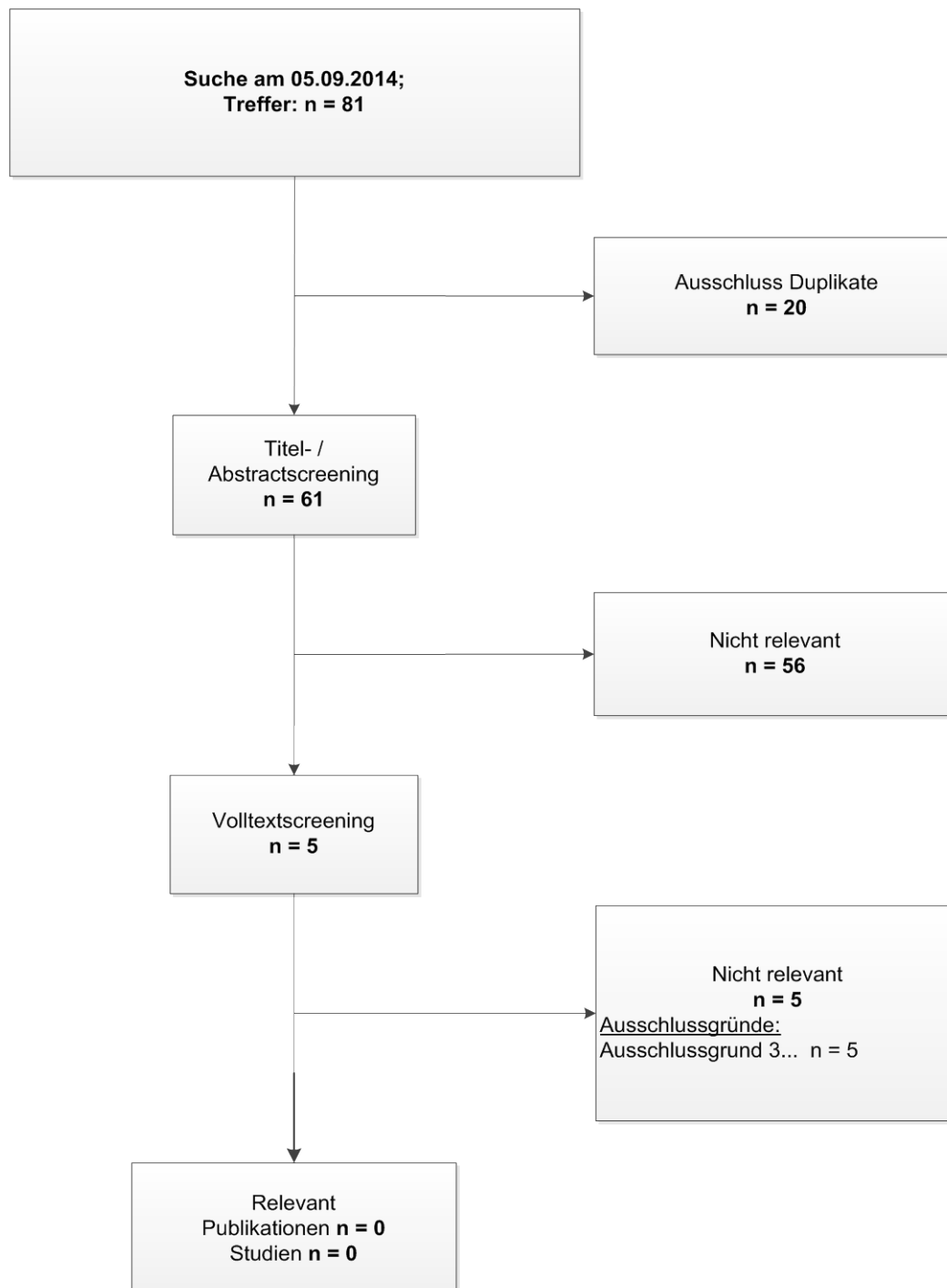


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B.

Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) 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 4-15: 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 phar- mazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch biblio- grafische Literatur- recherche identi- fiziert (ja / nein)	Status (abge- schlossen / abge- brochen / lau- fend)
keine	entf.	entf.	entf.	entf.

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 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 02. Oktober 2014.

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 4-16: 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						
keine	entf.	entf.	entf.	entf.	entf.	entf.
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine	entf.	entf.	entf.	entf.	entf.	entf.
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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.

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien mit der FDC LDV/SOF und den zweckmäßigen Vergleichstherapien vor.

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 4-20: 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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien mit der FDC LDV/SOF und den zweckmäßigen Vergleichstherapien vor.

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 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

se, 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 <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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien mit der FDC LDV/SOF und den zweckmäßigen Vergleichstherapien vor.

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 <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien mit der FDC LDV/SOF und den zweckmäßigen Vergleichstherapien vor.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien mit der FDC LDV/SOF und den zweckmäßigen Vergleichstherapien vor; insofern konnten Meta-Analysen nicht durchgeführt werden.

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.

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien mit der FDC LDV/SOF und den zweckmäßigen Vergleichstherapien vor, daher konnten Subgruppenanalysen nicht durchgeführt werden.

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.

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien mit der FDC LDV/SOF und den zweckmäßigen Vergleichstherapien vor, daher entfällt die Zusammenfassung.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die 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.**

Entfällt.

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 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Le- bensqualität>	<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 4-26: 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.

Entfällt.

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <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 4-28: 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.

Entfällt.

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 4-29: 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>	

Entfällt.

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.

Entfällt.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Entfällt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht randomisierte vergleichende Studien werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-30: 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.

Entfällt.

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 4-31: 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 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Entfällt.

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.

Entfällt.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Entfällt.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

Nachfolgend werden weitere Untersuchungen vorgelegt zu:

- Ergebnisse aus randomisierten Studien. Die Ergebnisse werden in diesem Abschnitt dargestellt und nicht im Abschnitt 4.3.1.3 (Ergebnisse aus RCTs), weil in den hier dargestellten Studien die FDC LDV/SOF nicht gegenüber der Vergleichstherapie geprüft wurde, sondern jeweils mit der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV verglichen wurde.
 - Ergebnisse aus der randomisierten Studie SOLAR-1 bei Patienten mit dekompenzierter Zirrhose und Patienten nach Lebertransplantation für die zulassungskonforme Anwendung der FDC LDV/SOF + RBV bei Patienten mit CHC durch GT 1 oder GT 4.
 - Ergebnisse aus einer randomisierten Studie zum Vergleich der FDC LDV/SOF vs. der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV bei ausschließlich japanischen Patienten (Studie GS-US 337-0113). In nicht adjustierte ITCs wurde diese Patientengruppe nicht einbezogen, da für japanische Patienten (wie auch für andere asiatische Populationen) die RBV-Dosierung im Regime der ZVT regelmäßig unter dem in den deutschen Fachinformationen genannten Niveau liegt. Darüber hinaus sind die Ansprechraten bei asiatischen Patienten nicht mit denen von kaukasischen Patienten vergleichbar (2). Diese Population entspricht somit nicht dem deutschen Versorgungskontext. Der Vollständigkeit halber werden die Ergebnisse dennoch vorgelegt.

- Ergebnissen aus einer randomisierten Studie zur Anwendung der nicht zulassungskonformen 12-wöchigen Anwendung der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3 unter besonderer Berücksichtigung der Patienten mit Zirrhose. Ergebnisse zur zulassungskonformen Anwendung der FDC in Kombination mit RBV über 24 Wochen liegen bislang nicht vor. Da die Zulassung bei Patienten mit GT 3 auf den Ergebnissen der Phase-2-Studie ELECTRON-2 basiert, werden die Ergebnisse zu SVR und UE nachfolgend zur Information dargestellt.
- Ergebnissen aus randomisierten Studien, in denen ein für die jeweilige Patientengruppe zulassungskonformes Regime mit der FDC LDV/SOF verglichen wird mit der Anwendung der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV. Dies betrifft Patienten mit CHC durch GT 1. Begründet wird dieses Vorgehensweise damit, dass alle Regime der ZVT die Kombination mit RBV vorsehen. Durch einen kontrollierten Vergleich der FDC LDV/SOF vs. FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV kann für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UE) und Lebensqualität zumindest der Unterschied im Vergleich zur RBV-Komponente der Therapie dargestellt werden.
- Ergebnisse aus randomisierten Studien für therapieerfahrene Patienten nach vorheriger erfolgloser Anwendung einer PI-basierten Triple-Therapie (PI-Versager). Für diese Patienten ist die PI-basierte Triple-Therapie nicht zweckmäßig (zur Begründung siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Daher werden die Ergebnisse für diese Patienten mit dem jeweils zulassungskoformen FDC-Regimen nicht vergleichend dargestellt. Weil das Ergebnis der Vortherapie bei einer Behandlung mit der FDC LDV/SOF keinen Effektmodifikator darstellt, werden auch die Daten für PI-Versager in den nicht adjustierten ITCs herangezogen.
- nicht adjustierten ITCs betreffend die Behandlung mit der FDC LDV/SOF und ggf. RBV im Vergleich zur jeweiligen ZVT in Bezug auf die Endpunkte SVR und UE für folgende Patientengruppen:
 - therapienaive Patienten mit CHC durch HCV-GT 1
 - therapienaive Patienten mit CHC durch HCV-GT 1 und einer Leberzirrhose
 - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch HCV-GT 1
 - therapienaive Patienten mit CHC durch HCV-GT 1 und einer HIV-Ko-Infektion

Weitere Angaben zur Begründung für die Vorlage weiterer Untersuchungen finden sich im Abschnitt 4.5.2.

Abgesehen von der Patientengruppe mit dekompenzierter Leberzirrhose therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3 und Zirrhose, werden für alle o.g. Patientengruppen nicht adjustierte ITCs vorgelegt. Patienten mit PI-Versagen werden als Teil der Population der therapieerfahrenen Patienten dargestellt sowie nicht vergleichend als getrennte Population.

Die Vorgehensweise für nicht adjustierte ITCs wird im Anschluss dargelegt.

Nicht adjustierte indirekte Vergleiche

Wie bereits ausgeführt, wird der Zusatznutzen der FDC LDV/SOF bei verschiedenen Patientengruppen mittels nicht adjustierter ITCs durchgeführt. Dazu wurde systematisch nach historischen Studien gesucht, in denen in mindestens einem Studienarm die jeweilige Vergleichstherapie (PEG/RBV bzw. Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV) geprüft wurde (s. Abschnitt 4.2.3.2).

Aus den historischen Studien wurden die Daten zu den relevanten Endpunkten (SVR und UE) extrahiert und tabellarisch aufbereitet. Für jeden Endpunkt wurden die Maße RR, OR und ARR für den Vergleich mit den FDC-Studien jeweils vergleichend zu jeder zu berücksichtigenden historischen Studie bestimmt. Für jede betrachtete Patientengruppe wurden außerdem gepoolte Ergebnisse ermittelt und RR, OR und ARR bestimmt. Diese Vorgehensweise entspricht der Methodik für nicht adjustierte ITCs, wie sie in einem HTA zum indirekten Vergleich von Therapieverfahren dargestellt ist (23).

Wegen fehlender Brückenkompaktoren war eine Adjustierung nicht möglich, woraus sich ein methodisch bedingtes Verzerrungspotenzial ergibt. Es wird daher jeweils im Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargelegt, inwieweit die in den Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen vergleichbar sind.

Es ist dem pU bewusst, dass die hier angewendete Methode formal nicht den Anforderungen des Dossiers entspricht. Die Ergebnisse aus den überwiegend randomisierten interventionellen Studien des Herstellers sowie die nicht adjustierten indirekten Vergleiche stellen die beste verfügbare Evidenz dar, die daher auch an dieser Stelle dargelegt wird.

Zudem sieht das Methodenpapier des IQWiG bei sogenannten dramatischen Effekten durchaus die Möglichkeit vor, nicht adjustierte Vergleich durchzuführen (10). Die patientenrelevanten Ergebnisse, die für die FDC LDV/SOF gegenüber der Vergleichstherapie erzielt werden, sind als dramatisch anzusehen. Insofern ist die Vorlage nicht adjustierter Vergleiche gerechtfertigt.

Zur besseren Übersicht zeigt die folgende Tabelle 4-33, welche nicht adjustierten indirekten Vergleiche bzgl. HCV-GT, ggf. dem Zirrhosestatus bzw. Vorbehandlung, HIV-Ko-Infektion sowie der jeweiligen Vergleichstherapie durchgeführt wurden.

Tabelle 4-33: Übersicht zu den in den nicht adjustierten indirekten Vergleichen untersuchten Fragestellungen

Genotyp	Patienten	Zirrhose	FDC LDV/SOF	Vergleichs- therapie	FDC-Studien	Bewertete Endpunk- te
GT 1	TN	nein	FDC LDV/SOF 8/12 Wochen	PI/PEG/RBV	ION-1 ¹⁾ ION-3 LONESTAR	SVR UE
GT1	TN	ja	FDC LDV/SOF 24/12 Wochen	PEG/RBV	ION-1	SVR ²⁾ UE
GT 1	TE	nein	FDC LDV/SOF 12/24 Wochen	PI/PEG/RBV	ION-2 LONESTAR	SVR
GT 1	TE	incl. ¹⁾	FDC LDV/SOF 12/24 Wochen	PI/PEG/RBV	ELECTRON (Part 6) GS-US-337-0121 ION-2 LONESTAR	SVR UE
GT 1	TE	ja	FDC LDV/SOF 24/12 Wochen	PI/PEG/RBV	ELECTRON (Part 6) GS-US-337-0121 ION-2 LONESTAR	SVR UE
GT 1	therapienaiv mit HIV- Ko-Infektion	incl. ¹⁾	FDC LDV/SOF 12 Wochen	PEG/RBV	ERADICATE	SVR UE
1) Populationen der Studien umfassen auch Patienten mit Zirrhose 2) Für SVR wurden Ergebnisse nur für Patienten mit Zirrhose berücksichtigt FDC: Fixdosiskombination, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, LDV: Ledipasvir, SOF: Sofosbuvir, PEG: pegyliertes Interferon, PI: Protease-Inhibitor; GT: Genotyp, RBV: Ribavirin, SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen, TE: therapieerfahren, TN: terapienaiv, UE: unerwünschte Ereignisse						

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 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ¹⁾	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
ION-1 GS-US-337- 0102	ja	ja	abgeschlossen	09/2012- 04/2014	LDV/SOF 24W LDV/SOF + RBV 24W LDV/SOF 12W LDV/SOF + RBV 12W
ION-2 GS-US-337- 0109	ja	ja	abgeschlossen	01/2013- 02/2014	LDV/SOF 24W LDV/SOF + RBV 24W LDV/SOF 12W LDV/SOF + RBV 12W
ION-3 GS-US-337- 0108	ja	ja	abgeschlossen	05/2013- 03/2014	LDV/SOF 12 LDV/SOF + RBV 8W LDV/SOF 8W
LONESTAR GS-US-337- 0118	ja	ja	abgeschlossen	10/2012- 07/2013	LDV/SOF 8W LDV/SOF + RBV 8W LDV/SOF 12W LDV/SOF 12W LDV/SOF + RBV 12W
ELECTRON-2 GS-US-337- 0122	ja	ja	laufend	04/2013- 02/2015	LDV/SOF 12W LDV/SOF + RBV 12W
ELECTRON P7977-0523 (Part 6) ¹⁾	ja	ja	abgeschlossen	11/2010- 10/2013	LDV/SOF 12W GT1 TE LDV/SOF + RBV 12W GT1 TE LDV/SOF 12W GT2/3 TN LDV/SOF 12W GT2/3 TE LDV/SOF + RBV GT1 Hämophilie LDV/SOF + RBV 6W GT1 TN LDV/SOF 6W GT1 TN
GS-US-248- 0120	ja	ja	abgeschlossen	05/2011- 08/2013	LDV + GS-9451 + Te- gobuvir + RBV 24W LDV + GS-9451 + Te- gobuvir + RBV 12/24W
GS-US--248- 0121	ja	ja	abgebrochen	07/2011- 06/2013	LDV + GS-9451 + PEG + RBV 6/12W RGT PEG + RBV 24W RGT
GS-US-248- 0131	ja	ja	abgeschlossen	09/2011- 07/2013	LDV + GS-9451 + Te- gobuvir + RBV LDV + GS-9451 + Te- gobuvir + RBV-PBO

Studie ¹⁾	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					LDV + GS-9451 + Te- gobuvir-PBO + RBV
GS-US-248- 0132	ja	ja	abgeschlossen	09/2011- 01/2013	LDV + GS-9451 + Tegobuvir + RBV 24W LDV + GS-9451 + Tegobuvir + RBV-PBO 24W LDV + GS-9451 + Tegobuvir + RBV 24W LDV + GS-9451 + Tegobuvir-PBO + RBV 24W
GS-US-256- 0124	ja	ja	abgeschlossen	06/2011- 03/2013	Arm 1: abgebrochen Arm 2: LDV + GS-9451 + PEG + RBV Arm 3: abgebrochen
GS-US-256- 0148	ja	ja	abgeschlossen	06/2011- 06/2013	LDV + GS-9451 + PEG + RBV RGT LDV + GS-9451-PBO + PEG + RBV RGT
GS-US-337- 0133	nein	ja	laufend	10/2013- 04/2014	LDV/SOF + RBV 8W LDV/SOF + GS-9669 250mg 8W LDV/SOF + GS-9669 500mg 8W
GS-US-337- 0125	nein	ja	laufend	07/2013- 05/2014	LDV/SOF 12W
GS-US-337- 0121	nein	ja	laufend	10/2013- 09/2014	LDV/SOF + PBO 24W PBO 12W <u>gefolgt von</u> LDV/SOF + RBV 12W
GS-US-337- 0113 (Japan)	nein	ja	abgeschlossen	10/2013- 06/2014	LDV/SOF 12W LDV/SOF + RBV 12W LDV/SOF 12W LDV/SOF + RBV 12W
GS-US-337- 0131 (Korea und Taiwan)	nein	ja	laufend	12/2013- 09/2014	LDV/SOF 12W
SOLAR-1 GS-US-337- 0123	nein	ja	laufend	09/2013- 11/2014	Gruppe 1: LDV/SOF 12W LDV/SOF 24W Gruppe 2: LDV/SOF 12W LDV/SOF 24W

Studie ¹⁾	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					Gruppe 3: LDV/SOF 12W LDV/SOF 24W Gruppe 4: LDV/SOF 12W LDV/SOF 24W Gruppe 5: LDV/SOF 12W LDV/SOF 24W Gruppe 6: LDV/SOF 12W LDV/SOF 24W Gruppe 7: LDV/SOF 12W LDV/SOF 24W
GS-US-337-1119	nein	ja	laufend	03/2014-12/2014	LDV/SOF 12W GT4 TE LDV/SOF 12W GT4 TN LDV/SOF 12W GT5 TE LDV/SOF 12W GT5 TN
GS-US-337-1118	nein	ja	laufend	11/2013-10/2015	LDV/SOF + RBV 12W LDV/SOF 24W
ION-4 GS-US-337-0115	nein	ja	laufend	02/2014-03/2015	LDV/SOF 12W Retreatment-Substudie: LDV/SOF + RBV 24W
SOLAR-2 GS-US-337-0124	nein	ja	laufend	01/2014-05/2015	Gruppe 1: LDV/SOF + RBV 12W LDV/SOF + RBV 24W Gruppe 2: LDV/SOF + RBV 12W LDV/SOF + RBV 24W Gruppe 3: LDV/SOF + RBV 12W LDV/SOF + RBV 24W Gruppe 4: LDV/SOF + RBV 12W LDV/SOF + RBV 24W Gruppe 5: LDV/SOF + RBV 12W LDV/SOF + RBV 24W Gruppe 6: LDV/SOF + RBV 12W

Studie ¹⁾	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					LDV/SOF + RBV 24W Gruppe 7: LDV/SOF + RBV 12W LDV/SOF + RBV 24W
ERADICATE CO-US-337- 0116	ja	nein	laufend	06/2013- 08/2014	Gruppe 1: LDV/SOF 12W ARV naiv Gruppe 2: LDV/SOF 12W ARV
1) In der Tabelle sind alle Studien des pharmazeutischen Unternehmers gelistet, die für die Berücksichtigung in diesem Abschnitt prinzipiell in Frage kommen, also nicht nur RCTs sondern auch einarmige oder andere Studien, die nicht als randomisierte Studien durchgeführt wurden. Der Inhalt dieser Tabelle stimmt daher nicht mit dem von Tabelle 4-13 überein. ARV: antiretrovirale Therapie, GT: Genotyp, LDV: Ledipasvir, LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, PEG: Peginterferon, RGT: Response-gesteuert, RBV: Ribavirin, TE: therapieerfahren, TN: therapienaiv, W: Woche					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 6. November 2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-34 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: 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
GS-US-248-0120	Geprüfte Kombination entspricht nicht der Zulassung der FDC LDV/SOF
GS-US--248-0121	Geprüfte Kombination entspricht nicht der Zulassung der FDC LDV/SOF
GS-US-248-0131	Geprüfte Kombination entspricht nicht der Zulassung der FDC LDV/SOF
GS-US-248-0132	Geprüfte Kombination entspricht nicht der Zulassung der FDC LDV/SOF
GS-US-256-0124	Geprüfte Kombination entspricht nicht der Zulassung der FDC LDV/SOF
GS-US-256-0148	Geprüfte Kombination entspricht nicht der Zulassung der FDC LDV/SOF
GS-US-337-0133	Geprüfte Kombination entspricht nicht der Zulassung der FDC LDV/SOF
GS-US-337-0125	Studie bei nosokomialer Infektion; entspricht nicht der zugelassenen Anwendung
GS-US-337-0131 (Korea, Taiwan)	Laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen
GS-US-337-1119	Laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen
GS-US-337-1118	Laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen
ION-4 GS-US-337-0115	Laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen
SOLAR-2 GS-US-337-0124	Laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen

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.

Recherche nach den Studien zur Anwendung der LDV/SOF für weitere Untersuchungen

Zur Identifizierung aller relevanten Studien zur Anwendung LDV/SOF-basierter Regime wurde eine bibliografische Literaturrecherche am 05.09.2014 für weitere Untersuchungen (nicht adjustierten ITCs) durchgeführt.

Es wurden insgesamt n = 81 Treffer identifiziert (Siehe Anhang 4-A zum Ablauf der Literaturrecherche). Nach Ausschluss von Duplikaten (n = 20) verblieben n = 61 Treffer, für die die Titel- und Abstract-Sichtung durchgeführt wurde. Anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 56 Treffer nach der Titel- und Abstract-Sichtung ausgeschlossen. Es verblieben also 5 Publikationen, für die eine Volltext-Sichtung durchzuführen war. Im Hinblick auf die weiteren Unter-Fragestellungen (insbesondere Genotyp und Status in Bezug auf eine antivirale Vorbehandlung der CHC) wurden diese 5 Publikationen für jeden Rechercheblock im Filter 2 separat gefiltert. In den Abbildungen 3 bis 6 sind im Volltext ein- und ausgeschlossene Publikationen unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes für jeden Rechercheblock aufgeführt. Insgesamt wurden 5 Publikationen durch die systematische bibliografische Literaturrecherche für weitere Untersuchungen identifiziert.

Eingeschlossene Publikationen zur Anwendung der LDV/SOF für weitere Untersuchungen

Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014; 370(20):1889-98.

Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014 Apr 17; 370(16):1483-93.

Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Subramanian GM, et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology.* 2014 Mar;146(3):736-43 e1.

Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1879-88.

Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): An open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet.* 2014;383(9916):515-23.

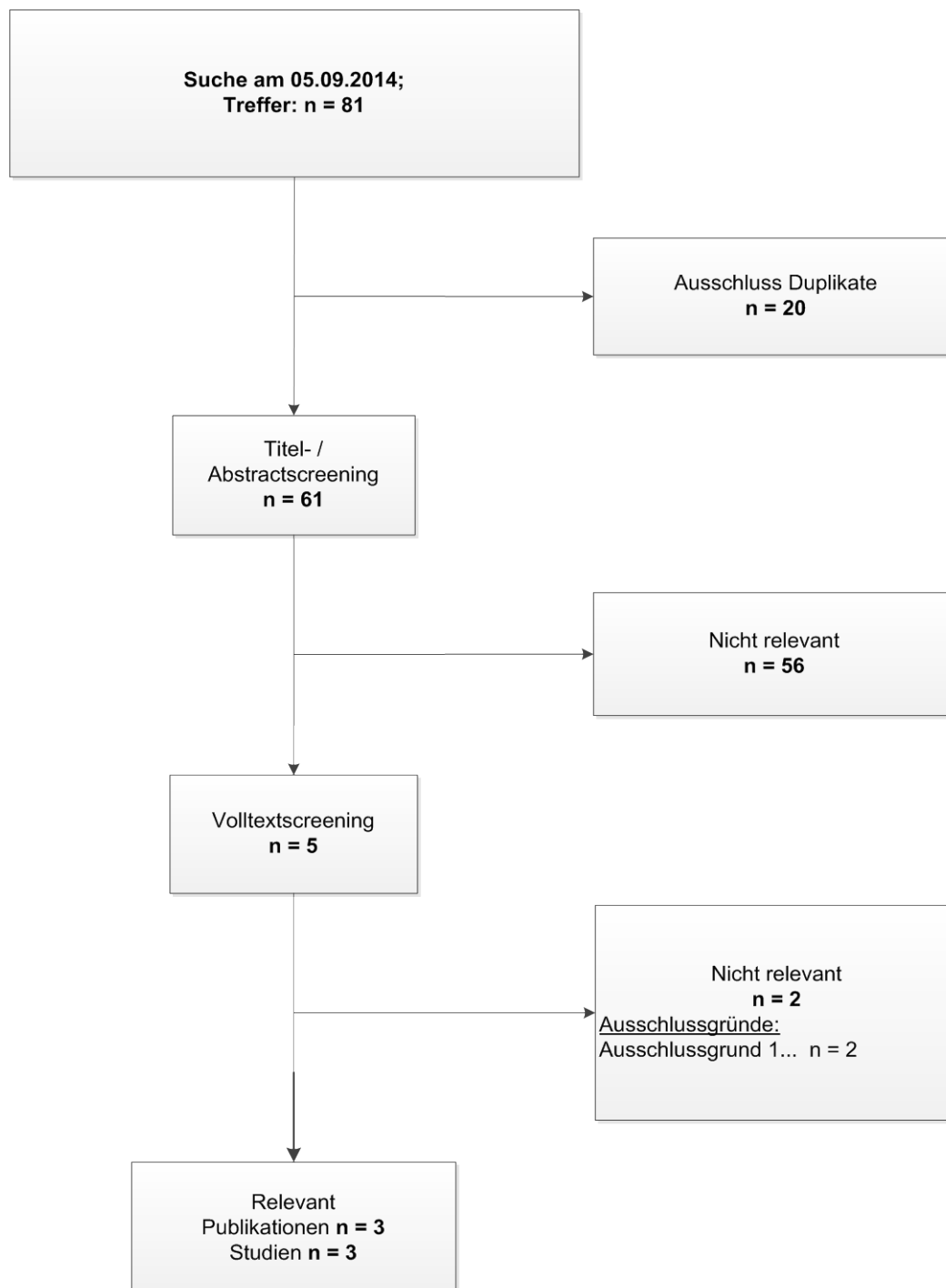
Studien für den Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 ohne Zirrhose

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur Anwendung der LDV/SOF für weitere Untersuchung – GT1, TN, ohne Zirrhose

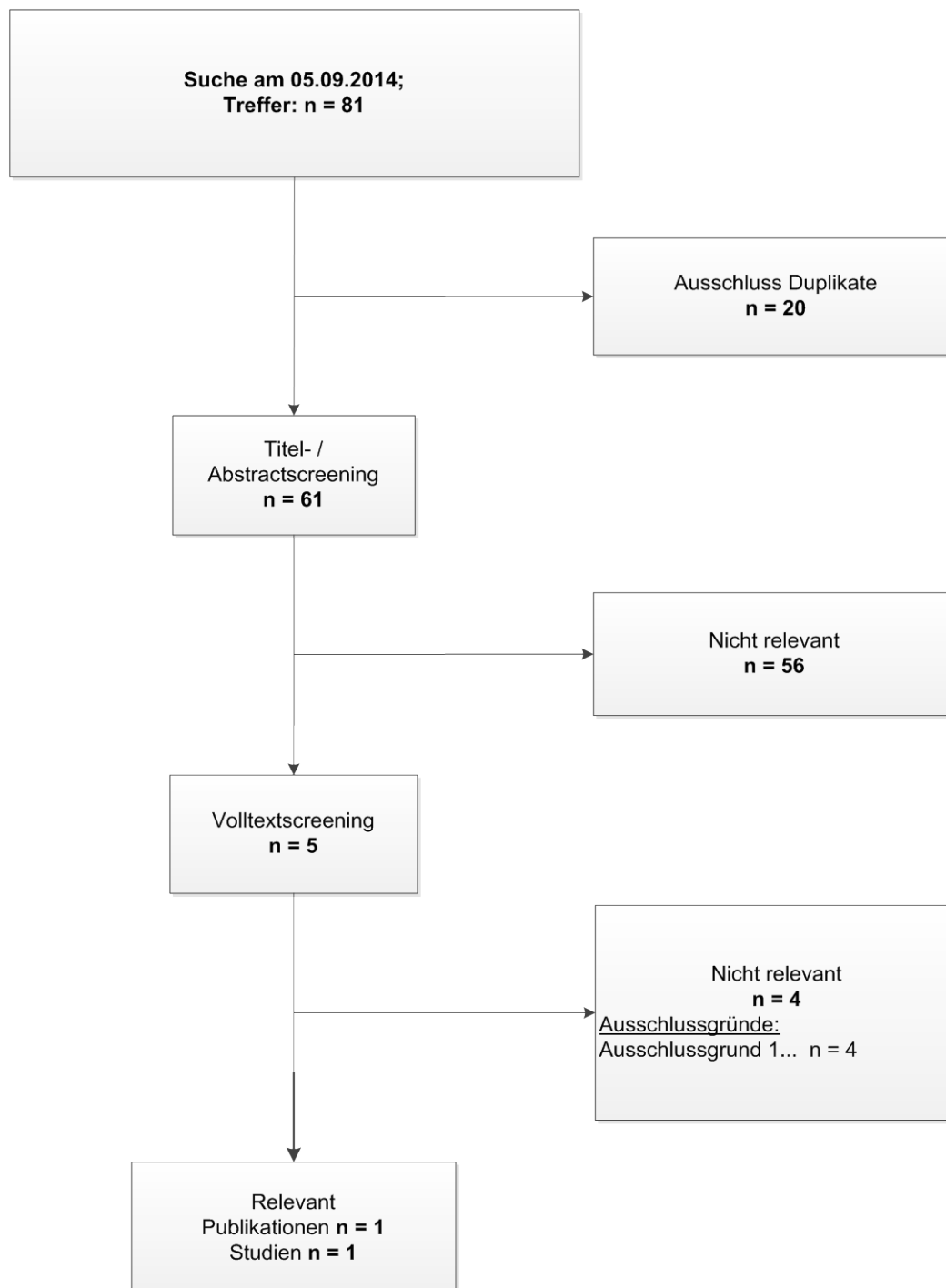
Studien für den Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 mit Zirrhose

Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur Anwendung der LDV/SOF für weitere Untersuchung – GT1, TN, mit Zirrhose

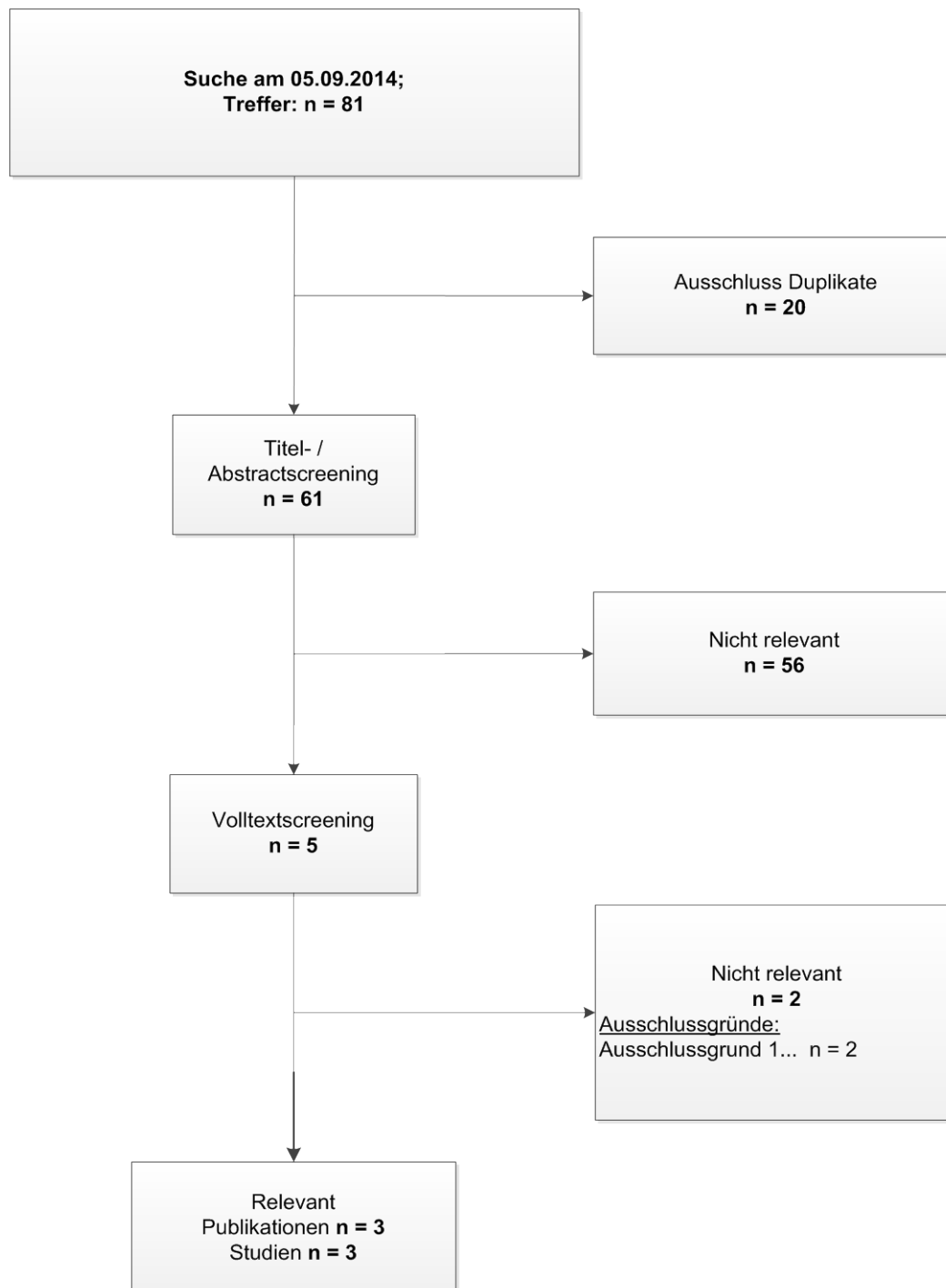
Studien für den Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT1

Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur Anwendung der LDV/SOF für weitere Untersuchung – GT1, TE

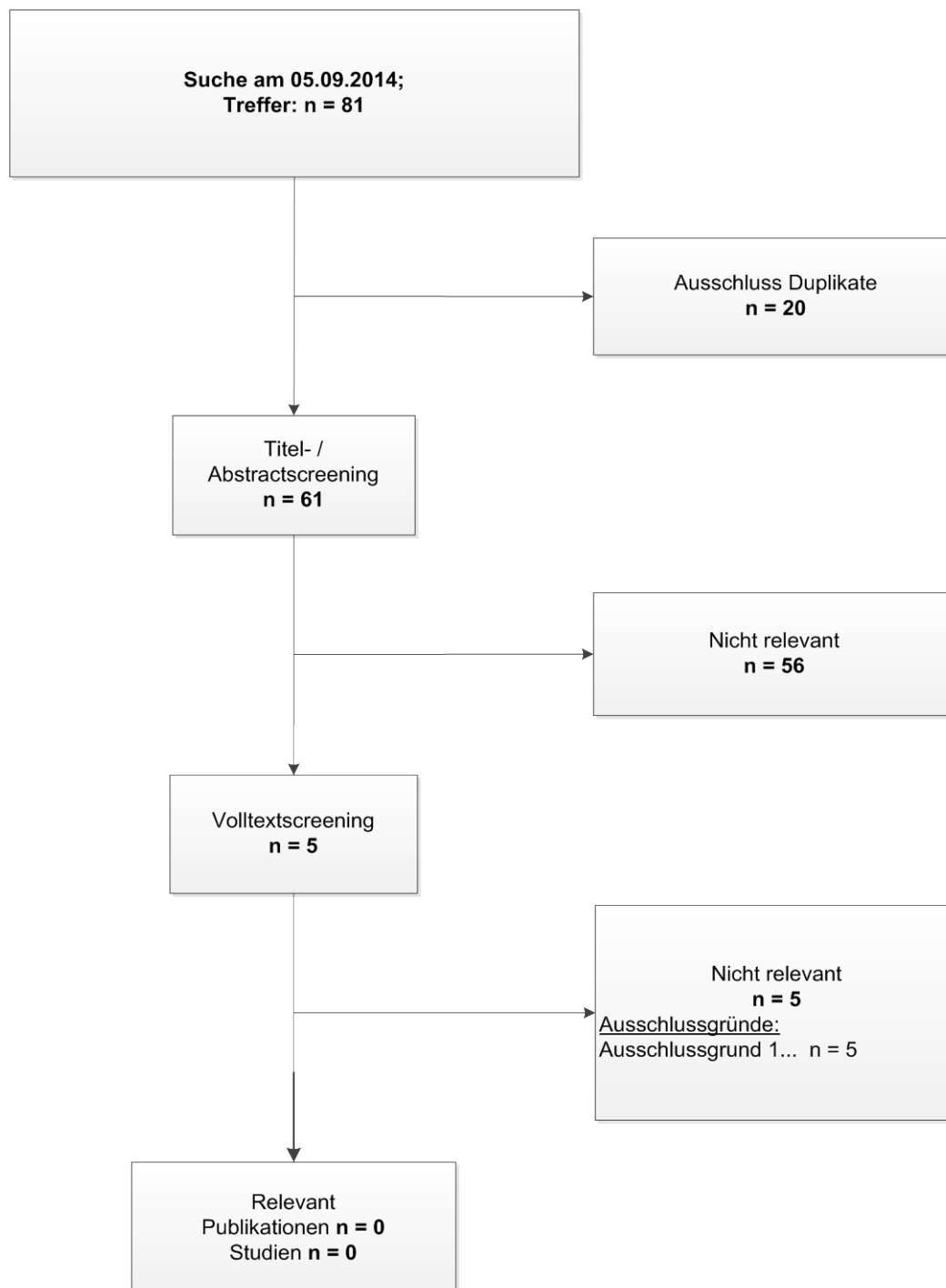
Studien für den historischen Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 und HIV-Ko-Infektion

Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur Anwendung der LDV/SOF für weitere Untersuchung – GT1, TN, mit HIV-Ko-Infektion

Recherche nach den Studien zur Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV für weitere Untersuchungen

Zur Identifizierung relevanter Studien zur Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV wurde eine bibliografische Literaturrecherche am 22.09.2014 für weitere Untersuchungen (nicht adjustierten ITCs) durchgeführt (Siehe Anhang 4-A4 zum Ablauf der Literaturrecherche).

Ergänzend zu der bibliografischen Literaturrecherche in den genannten Datenbanken wurde eine Handsuche auf der Homepage des G-BA durchgeführt, 3 relevante Nutzendossiers im Indikationsgebiet wurden gefunden und für weitere Untersuchungen eingeschlossen.

Es wurden insgesamt n = 815 Treffer identifiziert (Siehe Anhang 4-A zum Ablauf der Literaturrecherche). Nach Ausschluss von Duplikaten (n = 135) verblieben n = 680 Treffer für die Titel- und Abstractsichtung. Von diesen wurden n = 655 Treffer als nicht der Fragestellung entsprechend klassifiziert und dementsprechend ausgeschlossen. Im Hinblick auf die weiteren Unter-Fragestellungen (insbesondere Genotyp und Status in Bezug auf eine antivirale Vorbehandlung der CHC) wurden 25 Publikationen für jede Unter-Fragestellung in der Volltext-Sichtung separat geprüft. In den Abbildungen 7 und 8 sind im Volltext ein- und ausgeschlossene Publikationen unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes für jeden Rechercheblock aufgeführt.

Insgesamt wurden 14 Publikationen für 10 Studien durch die systematische Literaturrecherche PI/PEG/RBV für weitere Untersuchungen identifiziert.

Eingeschlossene Publikationen zur Anwendung der Kombination Proteasehemmer/Peginterferon/Ribavirin für weitere Untersuchungen

Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011 Mar 31;364(13):1207-17.

Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Goodman Z, et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. Journal of Hepatology. 2013 March;58(3):479-87.

Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S, et al. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2014 March;146(3):744-53.e3.

Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM, et al. Boceprevir With Peginterferon Alfa-2a-Ribavirin Is Effective for Previously Treated Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2013 January;11(1):81-7.e4.

Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23; 364 (25): 2405-16.

Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Telaprevir (INCIVO®). Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschl. Zirrhose). Stand: 14.10.2011 [cited 2011 Oct 14]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-36/2011-10-14_Modul4A_Telaprevir.pdf

Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Simeprevir (OLYSIO®). Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Stand: 21.05.2014 [cited 2014 May 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-533/2014-05-21_Modul4A_Simeprevir.pdf

Manns MP, Vierling JM, Bacon BR, Bruno S, Shibolet O, Baruch Y, et al. The combination of MK-5172, peginterferon, and ribavirin is effective in treatment-naïve patients with hepatitis c virus genotype 1 infection without cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014 August;147(2):366-76.e6.

Marcellin P, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011 Feb;140 (2): 459-68

MSD SHARP & DOHME GmbH. Dossier zur Nutzenbe-wertung gemäß § 35a SGB V. Boceprevir (VICTRELIS®). Modul 4 A. Chronische Hepatitis C. Stand: 29.08.2011 [cited 2011 Aug 29]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-10/2011-08-29_Modul4A_Boceprevir.pdf

Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *NEnglJMed*. [10.1056/NEJMoa1010494 doi]. 2011;364(13):1195-206.

Serfaty L, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon alpha and ribavirin in treatment-naïve patients infected with HCV genotype 1. *Gut*. 2012 Oct;61(10):1473-80.

Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):1014-24.

Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417-28.(139).

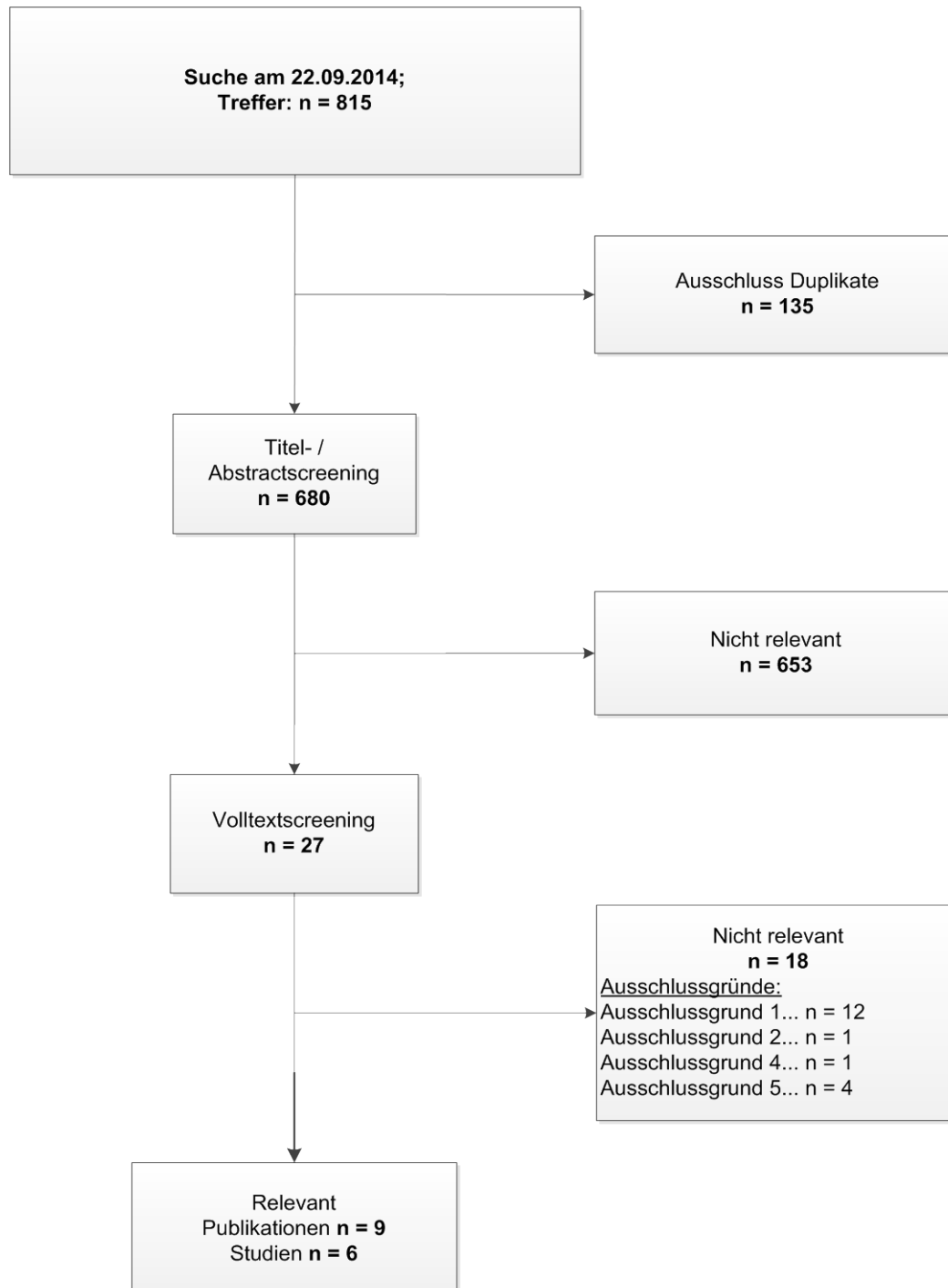
Studien für den Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 ohne Zirrhose (PI/PEG/RBV)

Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zu Anwendung der Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV für weitere Untersuchungen – GT1, TN, ohne Zirrhose

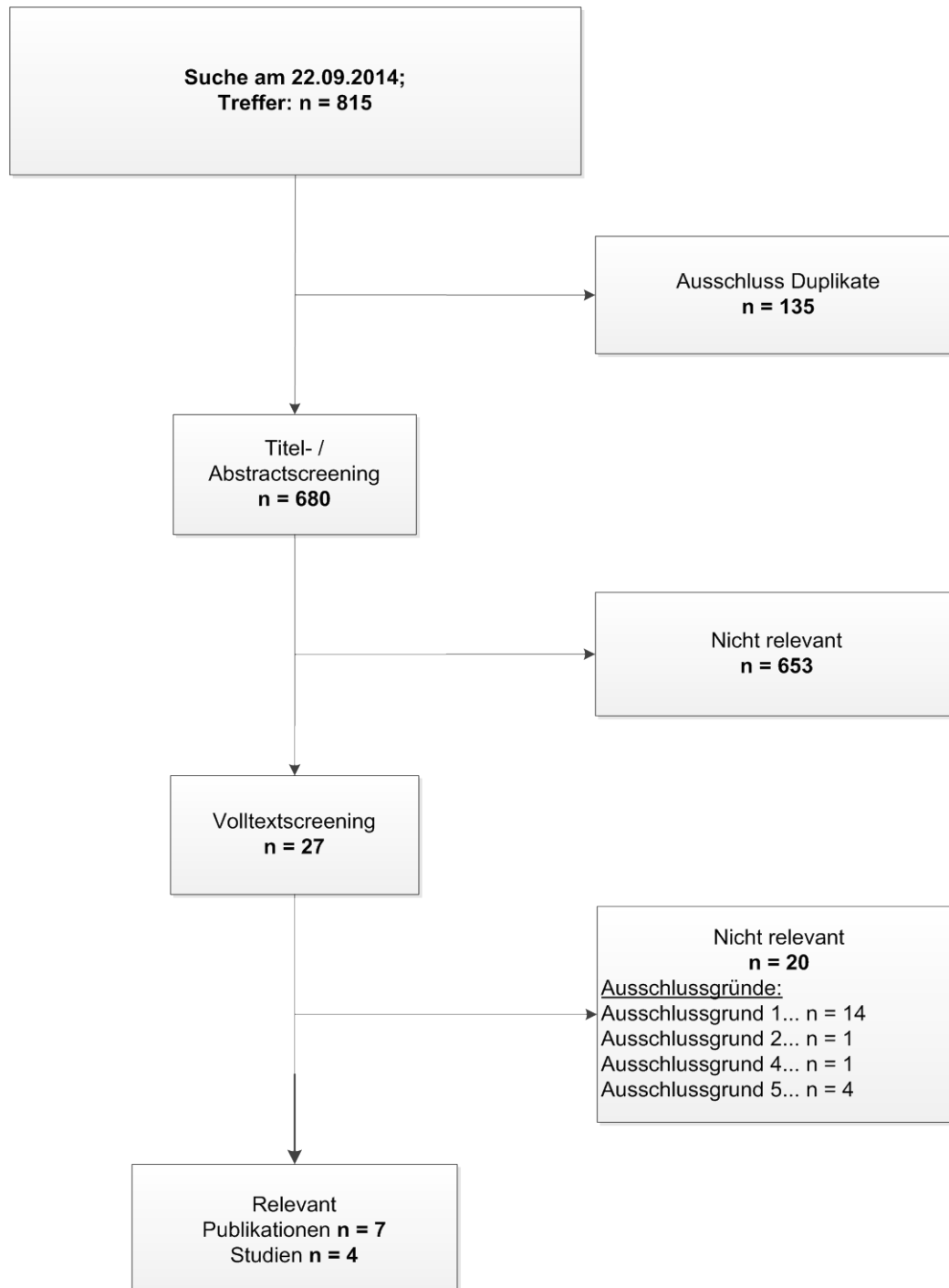
Studien für den Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT1 (PI/PEG/RBV)

Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zu Anwendung der Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV für weitere Untersuchungen – GT1, TE

Recherche nach den Studien zur dualen Therapie mit PEG/RBV für weitere Untersuchungen

Zur Identifizierung relevanter Studien zur Anwendung der dualen Therapie mit PEG/RBV wurde eine bibliografische Literaturrecherche am 22.09.2014 für weitere Untersuchungen (nicht adjustierten ITCs) durchgeführt (Siehe Anhang 4-A4 zum Ablauf der Literaturrecherche).

Ergänzend zu der bibliografischen Literaturrecherche in den genannten Datenbanken wurde eine Handsuche auf der Homepage des G-BA durchgeführt, 3 relevante Nutzendossiers im Indikationsgebiet wurden gefunden und für weitere Untersuchungen eingeschlossen.

Es wurden insgesamt $n = 4547$ Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von Duplikaten ($n = 1502$) verblieben $n = 3045$ Treffer, für die die Titel- und Abstract-Sichtung durchgeführt wurde. Anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dualer Therapie wurden 2981 Treffer nach der Titel- und Abstract-Sichtung ausgeschlossen. Es verblieben also 64 Treffer, für die weitere Studienselektion durchzuführen war. Im Hinblick auf die weiteren Unter-Fragestellungen (insbesondere Genotyp und Status in Bezug auf eine antivirale Vorbehandlung der CHC) wurden 64 Publikationen für jede Unter-Fragestellung in der Volltext-Sichtung separat geprüft. In den Abbildungen 9 und 10 sind im Volltext ein- und ausgeschlossene Publikationen unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes für jeden Rechercheblock aufgeführt.

Insgesamt wurden 18 Publikationen für 14 Studien durch die systematische Literaturrecherche PEG/RBV für weitere Untersuchungen identifiziert.

Eingeschlossene Publikationen zur Anwendung der Kombination Peginterferon/Ribavirin für weitere Untersuchungen

Bronowicki JP, Pol S, Thuluvath PJ, Larrey D, Martorell CT, Rustgi VK, et al. Randomized study of asunaprevir plus pegylated interferon-alpha and ribavirin for previously untreated genotype 1 chronic hepatitis C. J Hepatol. 2014 Jul 16

Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Goodman Z, et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. Journal of Hepatology. 2013 March;58(3):479-87.

Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. Gut. 2014 Jul 30.

Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011 Jun 23;364(25):2405-16

Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Aug 2;384(9941):403-13.

Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Telaprevir (INCIVO®). Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschl. Zirrhose). Stand: 14.10.2011 [cited 2011 Oct 14]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-36/2011-10-14_Modul4A_Telaprevir.pdf

Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Simeprevir (OLYSIO®). Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Stand: 21.05.2014 [cited 2014 May 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-533/2014-05-21_Modul4A_Simeprevir.pdf

Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010;376:705-16.

Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*. 2004 Sep 3;18(13):F27-36.

Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology*. 2009 Jan;49(1):22-31.

Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Aug 2;384(9941):414-26.

MSD SHARP & DOHME GmbH. Dossier zur Nutzenbe-wertung gemäß § 35a SGB V. Boceprevir (VICTRELIS®). Modul 4 A. Chronische Hepatitis C. Stand: 29.08.2011 [cited 2011 Aug 29]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-10/2011-08-29_Modul4A_Boceprevir.pdf

Pockros PJ, Jensen D, Tsai N, Taylor R, Ramji A, Cooper C, et al. JUMP-C: A randomized trial of mericitabine plus pegylated interferon alpha-2a/ribavirin for 24 weeks in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology*. [10.1002/hep.26275 doi]. 2013;58(2):514-23.

Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *NEnglJMed*. [10.1056/NEJMoa1010494 doi]. 2011;364(13):1195-206.

Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, Sterling R, Sulkowski M, Hassanein T, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials*. 2012 May-Jun;13(3):142-52.

Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: A randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jul;13(7):597-605.

Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 Jul 16;159(2):86-96.

Wedemeyer H, Jensen D, Herring R, Ferenci P, Ma MM, Zeuzem S, et al. PROPEL: A randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology*. [10.1002/hep.26274 doi]. 2013; 58(2):524-37.

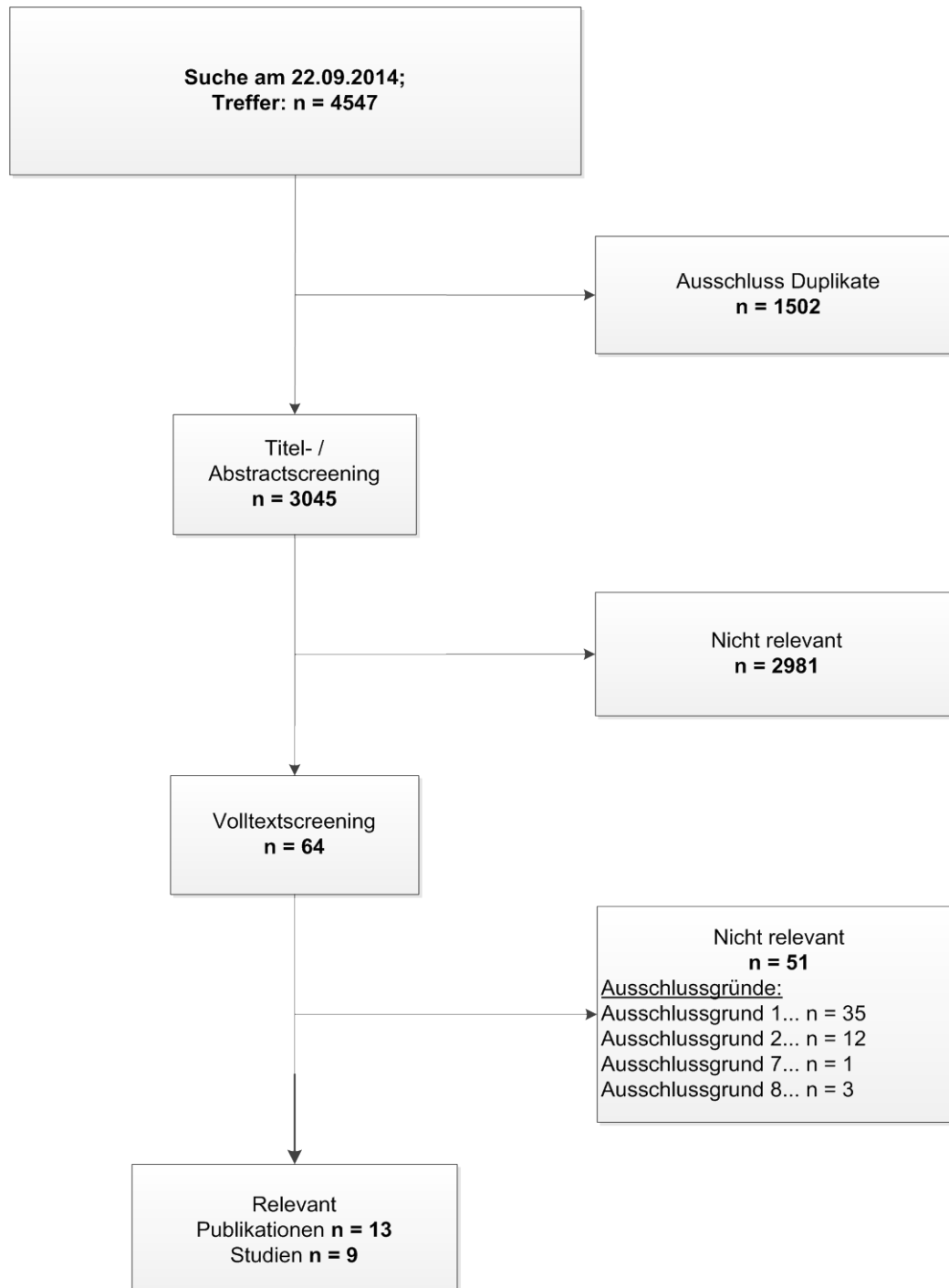
Studien für den Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 mit Zirrhose (PEG/RBV)

Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zu Anwendung der dualen Therapie mit PEG/RBV für weitere Untersuchungen – GT1, TN, mit Zirrhose

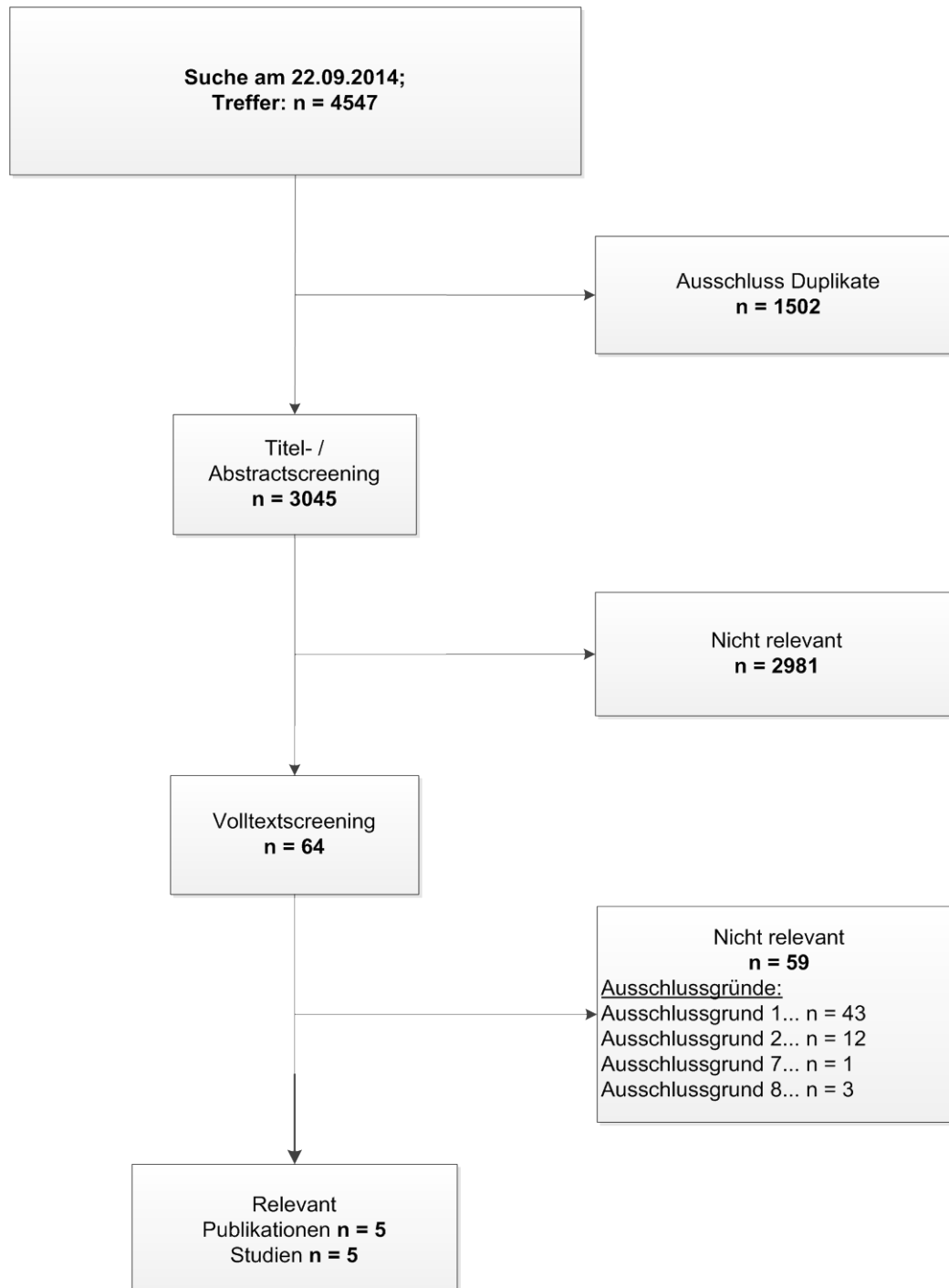
Studien für den historischen Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 und HIV-Ko-Infektion (PEG/RBV)

Abbildung 10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zu Anwendung der dualen Therapie mit PEG/RBV für weitere Untersuchungen – GT1, TN, mit HIV-Ko-Infektion

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 4-34) 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 4-36: 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 Unternehmens enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Studien, die nicht vergleichend dargestellt werden				
ELECTRON-2	clinicaltrials.gov ^b ICTRP WHO (24, 25)	ja	nein	laufend
GS-US-337-0113 (Japan)	clinicaltrials.gov ^b ICTRP WHO (26, 27)	ja	nein	abgeschlossen
SOLAR-1 (GS-US-337-0123)	clinicaltrials.gov ^b ICTRP WHO (28, 29)	ja	nein	laufend
Studien für den Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 ohne Zirrhose				
ION-1	clinicaltrials.gov ^b ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (30-33)	ja	ja	abgeschlossen
ION-3	clinicaltrials.gov ^b ICTRP WHO (34, 35)	ja	ja	abgeschlossen
LONESTAR	clinicaltrials.gov ^b ICTRP WHO (36, 37)	ja	ja	abgeschlossen
ADVANCE	clinicaltrials.gov ^c ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (38-42)	nein	ja	abgeschlossen
ILLUMINATE	clinicaltrials.gov ^c ICTRP WHO EU CTR (43-45)	nein	ja	abgeschlossen
Manns 2014	clinicaltrials.gov ^b ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (46-49)	nein	ja	laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Marcellin 2011	clinicaltrials.gov ^c ICTRP WHO EU CTR (50-52)	nein	ja	abgeschlossen
OPTIMIZE	clinicaltrials.gov ^c ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (53-56)	nein	ja	abgeschlossen
SPRINT-2	clinicaltrials.gov ^c ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (57-60)	nein	ja	abgeschlossen
Studien für den Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 mit Zirrhose				
ION-1	clinicaltrials.gov ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (30-33)	ja	ja	abgeschlossen
ADVANCE	clinicaltrials.gov ^c ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (38-42)	nein	ja	abgeschlossen
Bronowicki 2014	clinicaltrials.gov ^b ICTRP WHO ¹⁾ EU CTR ¹⁾ PharmNet.Bund (61-64)	nein	ja	abgeschlossen
COMMAND-1	clinicaltrials.gov ^b ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (65-68)	nein	ja	abgeschlossen
JUMP-C	clinicaltrials.gov ^b ICTRP WHO (69, 70)	nein	ja	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)
PROPEL	clinicaltrials.gov ^b ICTRP WHO EU CTR (71-73)	nein	ja	abgeschlossen
QUEST-1	clinicaltrials.gov ^c ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (74-77)	nein	ja	abgeschlossen
QUEST-2	clinicaltrials.gov ^c ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (78-81)	nein	ja	abgeschlossen
SPRINT-1	clinicaltrials.gov ^c EU CTR PharmNet.Bund (82-84)	nein	ja	abgeschlossen
SPRINT-2	clinicaltrials.gov ^c ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (57-60)	nein	ja	abgeschlossen
Studien für den Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT1				
ELECTRON (Part 6)	clinicaltrials.gov ^b ICTRP WHO (85, 86)	ja	ja	abgeschlossen
ION-2	clinicaltrials.gov ^b ICTRP WHO (87, 88)	ja	ja	abgeschlossen
GS-US-337-0121	clinicaltrials.gov ^b ICTRP WHO (89, 90)	ja	nein	laufend
LONESTAR	clinicaltrials.gov ^b ICTRP WHO (36, 37)	ja	ja	abgeschlossen
REALIZE	clinicaltrials.gov ^c ICTRP WHO	nein	ja	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)
	EU CTR PharmNet.Bund (91-94)			
ATTAIN	clinicaltrials.gov ^b ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (95-98)	nein	ja	abgeschlossen
Flamm 2013	clinicaltrials.gov ^c ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (99-102)	nein	ja	abgeschlossen
RESPOND-2	clinicaltrials.gov ^c ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (103-106)	nein	ja	abgeschlossen
Studien für den historischen Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 und HIV-Ko-Infektion				
ERADICATE	clinicaltrials.gov ^b ICTRP WHO (107, 108)	ja	nein	abgeschlossen
Rodriguez-Torres 2012	clinicaltrials.gov ^c ICTRP WHO EU CTR (109-111)	nein	ja	abgeschlossen
Sulkowski 2013a	clinicaltrials.gov ^c ICTRP WHO EU CTR (112-115)	nein	ja	abgeschlossen
Sulkowski 2013b	clinicaltrials.gov ^c ICTRP WHO EU CTR PharmNet.Bund (116-119)	nein	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Für diese Studie waren zum Zeitpunkt der Recherche im Register clinicaltrials.gov keine Ergebnisse hinter-				

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
legt. Der Registereintrag ist daher – im Sinne der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) – nicht relevant, wird jedoch der Vollständigkeit halber hier genannt. c: Für diese Studie waren zum Zeitpunkt der Recherche im Register clinicaltrials.gov Ergebnisse hinterlegt. Der Registereintrag ist daher – im Sinne der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) – relevant.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information für die LDV/SOF-Recherche ist der 02. Oktober 2014.

Stand der Information für die PI/PEG/RBV-Recherche ist der 02. Oktober 2014.

Stand der Information für die PEG/RBV-Recherche ist der 02. Oktober 2014.

Im Anhang 4-B sind diese drei Recherchen in Studienregistern für weitere Untersuchungen (nicht adjustierten ITCs) dargestellt.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-37: 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])
Studien, die nicht vergleichend dargestellt werden						
ELECTRON-2	ja	ja	nein	ja(120-122)	ja (24, 25)	nein
GS-US-337-0113 (Japan)	ja	ja	nein	ja(123-125)	ja (26, 27)	nein
ION-2	ja	ja	nein	ja(126-129)	ja (87, 88)	ja (130)
LONESTAR	ja	ja	nein	ja(131-133)	ja (36, 37)	ja (134)
SOLAR-1	ja	ja	nein	ja (135)	ja (28, 29)	ja (136, 137)
Studien für den Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 ohne Zirrhose						
ION-1	ja	ja	nein	ja(138-140)	ja (30-33)	ja (141)
ION-3	ja	ja	nein	ja(142-145)	ja (34, 35)	ja (146)
LONESTAR	ja	ja	nein	ja(131-133)	ja (36, 37)	ja (134)
ADVANCE	nein	nein	ja	nein	ja (38-42)	ja (147-149)
ILLUMINATE	nein	nein	ja	nein	ja (43-45)	ja (149, 150))
Manns 2014	nein	nein	ja	nein	ja (46-49)	ja (151)
Marcellin 2011	nein	nein	ja	nein	ja (50-52)	ja (152, 153)
OPTIMIZE	nein	nein	ja	nein	ja (53-56)	ja (154)
SPRINT-2	nein	nein	ja	nein	ja (57-60)	ja (155-158)
Studien für den Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 mit Zirrhose						
ION-1	ja	ja	nein	ja(138-140)	ja (30-33)	ja (141)

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])
ADVANCE	nein	nein	ja	nein	ja (38-42)	ja (147-149)
Bronowicki 2014	nein	nein	ja	nein	ja (61-64)	ja (159)
COMMAND-1	nein	nein	ja	nein	ja (65-68)	ja (160)
JUMP-C	nein	nein	ja	nein	ja (69, 70)	ja (161)
PROPEL	nein	nein	ja	nein	ja (71-73)	ja (162)
QUEST-1	nein	nein	ja	nein	ja (74-77)	ja (163, 164)
QUEST-2	nein	nein	ja	nein	ja (78-81)	ja (164, 165)
SPRINT-1	nein	nein	ja	nein	ja (82-84)	ja (166)
SPRINT-2	nein	nein	ja	nein	ja (57-60)	ja (155-158)
Studien für den Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT1						
ELECTRON (Part 6)	ja	ja	nein	ja(167-170)	ja (85, 86)	ja (171)
ION-2	ja	ja	nein	ja(126-129)	ja (87, 88)	ja (130)
GS-US-337-0121	nein	ja	nein	nein	ja (89, 90)	ja (172)
LONESTAR GS-US-337-0118	ja	ja	nein	ja(131-133)	ja (36, 37)	ja (134)
REALIZE	nein	nein	ja	nein	ja (91-94)	ja (4, 149, 173, 174)
ATTAIN	nein	nein	ja	nein	ja (95-98)	ja (164, 175)
Flamm 2013	nein	nein	ja	nein	ja (99-102)	ja (176-178)
RESPOND-2	nein	nein	ja	nein	ja (103-106)	ja (157, 158, 179)
Studien für den historischen Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 und HIV-Ko-Infektion						

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])
ERADICATE	ja	ja	ja	ja (180) (181, 182)	ja (107, 108)	nein
Laguno 2004	nein	nein	ja	nein	nein	ja (183)
Laguno 2009	nein	nein	ja	nein	nein	ja (184)
Rodriguez-Torres 2012	nein	nein	ja	nein	ja (109-111)	ja (185)
Sulkowski 2013a	nein	nein	ja	nein	ja (112-115, 185)	ja (186)
Sulkowski 2013b	nein	nein	ja	nein	ja (116-119, 186)	ja (187)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien, die nicht vergleichend dargestellt werden						
ELECTRON-2	Teils randomisiert, offen, multizentrisch, Phase II	Kohorte 2 Gruppen 3 und 4: Therapienaive Patienten vom GT3-Infektion	<u>FDC LDV/SOF 12W TN</u> (Gruppe 3) (N=25) <u>FDC LDV/SOF + RBV 12W TN</u> (Gruppe 4) (N=26)	Behandlungsdauer: 12 Wochen Nachbeobachtung: 12 Wochen	Neuseeland 04/2013 – 11/2013 (Interim Report)	<u>Primäre EP:</u> SVR12, unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevanter sekundärer EP:</u> SVR24
GS-US-337-0113 (Japan)	Randomisiert, offen, multizentrisch, Phase III	Therapienaive und therapiefähige Erwachsene mit CHC vom GT1 mit und ohne Zirrhose	<u>FDC LDV/SOF 12W TN</u> (Gruppe 1) (N=83) <u>FDC LDV/SOF + RBV 12W TN</u> (Gruppe 2) (N=83) <u>FDC LDV/SOF 12W TE</u> (Gruppe 3) (N=88) <u>FDC LDV/SOF + RBV 12W TE</u> (Gruppe 4) (N=87)	Behandlungsdauer: 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Japan 10/2013 – 06/2014 (Interim Report)	<u>Primäre EP:</u> SVR12, unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevanter sekundärer EP:</u> SVR24 Patientenrelevanter explorativer Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität
ION-2	Randomisiert, offen, multizentrisch, Phase III	Therapieerfahrene Erwachsene mit CHC durch GT1	<u>FDC LDV/SOF 12W</u> (N=109) <u>FDC LDV/SOF + RBV 12W</u> (N=111) <u>FDC LDV/SOF 24W</u>	Behandlungsdauer: 12 bzw. 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA 01/2013 – 12/2013 (Interim Report)	<u>Primäre EP:</u> SVR12, unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevanter sekundärer EP:</u> SVR24

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			(N=110) <u>FDC</u> <u>LDV/SOF + RBV</u> <u>24W</u> (N=111)			<u>Patientenrelevanter explorativer Endpunkt:</u> gesundheitsbezogene Lebensqualität
LONESTAR	Randomisiert, parallel, offen, monozentrisch, Phase II	Kohorte 1: Therapie-naive Patienten mit CHC vom GT1 ohne Zirrhose Kohorte 2: Therapieerfahrene Patienten mit CHC vom GT1 mit und ohne Zirrhose	Kohorte 1 <u>FDC LDV/SOF 8W</u> <u>TN</u> (Gruppe 1) (N=20) <u>FDC</u> <u>LDV/SOF + RBV</u> <u>8W TN</u> (Gruppe 2) (N=21) <u>FDC LDV/SOF 12W</u> <u>TN</u> (Gruppe 3) (N=19) Kohorte 2 <u>FDC LDV/SOF 12W</u> <u>TE</u> (Gruppe 4) (N=19) <u>FDC</u> <u>LDV/SOF + RBV</u> <u>12W TE</u> (Gruppe 5) (N=21)	Behandlungsdauer: 8 bzw. 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA 10/2012 – 11/2013 (Interim Report)	<u>Primäre EP:</u> SVR12, unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevanter sekundärer EP:</u> SVR24
SOLAR-1	Randomisiert, offen, multizentrische, Phase 2	Erwachsene mit CHC durch GT1 und 4 mit fortgeschrittener Lebererkrankung vor und nach Transplantation	<u>LDV/SOF + RBV</u> <u>12W</u> Kohorte A, CPT Klasse B (Gruppe 1) (N=27) <u>LDV/SOF + RBV</u> <u>24W</u> Kohorte A,	Behandlungsdauer: 12 bzw. 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA 05/2013-11/2014 (finale Dateneinholung für primären Endpunkt)	<u>Primäre EP:</u> SVR12, unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevanter sekundärer EP:</u> SVR24

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			CPT Klasse B (Gruppe 1) (N=28) <u>FDC</u> <u>LDV/SOF + RBV</u> <u>12W</u> Kohorte A, Zirrhose (Gruppe 2) (N=26) <u>FDC</u> <u>LDV/SOF + RBV</u> <u>24W</u> Kohorte A, Zirrhose (Gruppe 2) (N=26) <u>FDC</u> <u>LDV/SOF + RBV</u> <u>12W</u> Kohorte B, F0-F3 (Gruppe 3) (N=55) <u>FDC</u> <u>LDV/SOF + RBV</u> <u>24W</u> Kohorte B, F0-F3 (Gruppe 3) (N=57) <u>FDC</u> <u>LDV/SOF + RBV</u> <u>12W</u> Kohorte B, CPT Klasse A (Gruppe 4) (N=26) <u>FDC</u> <u>LDV/SOF + RBV</u> <u>24W</u> Kohorte B, CPT Klasse A (Gruppe 4) (N=26)			

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<u>FDC</u> <u>LDV/SOF + RBV</u> 12W Kohorte B, CPT Klasse B (Gruppe 5) (N=26) <u>FDC</u> <u>LDV/SOF + RBV</u> 24W Kohorte B, CPT Klasse B (Gruppe 5) (N=24) <u>FDC</u> <u>LDV/SOF + RBV</u> 12W Kohorte B, CPT Klasse C (Gruppe 6) (N=5) <u>FDC</u> <u>LDV/SOF + RBV</u> 24W Kohorte B, CPT Klasse C (Gruppe 6) (N=4) <u>FDC</u> <u>LDV/SOF + RBV</u> 12W Kohorte B, aggressiver Rückfall (Gruppe 7) (N=4) <u>FDC</u> <u>LDV/SOF + RBV</u> 24W Kohorte B, aggressiver Rückfall (Gruppe 7) (N=2)			
Studien für den Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 ohne Zirrhose						

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ION-1	Randomisiert, offen, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit CHC vom GT1	<u>FDC LDV/SOF 24W</u> (N=217) <u>FDC LDV/SOF + RBV 24W</u> (N=218) <u>FDC LDV/SOF 12W</u> (N=217) <u>FDC LDV/SOF + RBV 12W</u> (N=218)	Behandlungsdauer: 12 bzw. 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA, Deutschland, Frankreich, UK, Spanien, Italien 09/2012 – 11/2013 (Interim Report)	<u>Primäre EP:</u> SVR12, unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevanter sekundärer EP:</u> SVR24 Patientenrelevanter explorativer Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität
ION-3	Randomisiert, offen, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit CHC vom GT1	<u>FDC LDV/SOF 12W</u> (N=216) <u>FDC LDV/SOF + RBV 8W</u> (N=216) <u>FDC LDV/SOF 8W</u> (N=215)	Behandlungsdauer: 8 bzw. 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA 05/2013 – 12/2013 (Interim Report)	<u>Primäre EP:</u> SVR12, unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevanter sekundärer EP:</u> SVR24 Patientenrelevanter explorativer Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität
LONESTAR	Randomisiert, parallel, offen, monozentrisch, Phase II	Kohorte 1: Therapienaive Patienten mit CHC vom GT1 ohne Zirrhose Kohorte 2: Therapieerfahrene Patienten mit CHC vom GT1	Kohorte 1 <u>FDC LDV/SOF 8W TN</u> (Gruppe 1) (N=20) Kohorte 2: <u>FDC LDV/SOF + RBV 8W TN</u> (Gruppe 2)	Behandlungsdauer: 8 bzw. 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA 10/2012 – 11/2013 (Interim Report)	<u>Primäre EP:</u> SVR12, unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevanter sekundärer EP:</u> SVR24

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
		mit und ohne Zirrhose	(N=21) <u>FDC LDV/SOF 12W</u> <u>TE</u> (Gruppe 3) (N=19) Kohorte 2 <u>FDC LDV/SOF 12W</u> <u>TE</u> (Gruppe 4) (N=19) <u>FDC</u> <u>LDV/SOF + RBV</u> <u>12W TE</u> (Gruppe 5) (N=21)			
ADVANCE	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 1 mit oder ohne Zirrhose	<u>TEL/PEG2a/RBV 12W</u> (Gruppe T12PR) (N=363) <u>TEL/PEG2a/RBV 8W</u> (Gruppe T8PR) (N=364) <u>Placebo/PEG2a/RBV 12W</u> (Gruppe PR) (N=361)	Behandlungsdauer: Gruppe T12PR und Gruppe PR 12 Wochen, Gruppe T8PR 8 Wochen TEL+PEG+RBV, anschließend 4 Wochen PBO+PEG+RBV Patienten mit eRVR erhalten insgesamt 24 Wochen PEG+RBV Patienten ohne eRVR erhalten insgesamt 48 Wochen PEG+RBV Nachbeobachtung: 4 Wochen	USA, Argentinien, Australien, Österreich, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Polen, Puerto Rico, Spanien, UK 03/2008 – 05/2010	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
ILLUMINATE	RCT, offen, parallel,	Therapienaive Er-	<u>T12PR24 eRVR+</u>	Behandlungsdauer:	Belgien, Niederlan-	<u>Primärer EP:</u>

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
	multizentrisch, Phase III	wachsene mit chronischer HCV vom Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose	<u>TEL/PEG2a/RBV 12W + PEG2a/RBV 12W</u> (Gruppe T12PR24) (N=162) <u>T12PR48 eRVR+ TEL/PEG2a/RBV 12W + PEG2a/RBV 36W</u> (Gruppe T12PR48 eRVR+) (N=160) <u>T12PR48 eRVR– TEL/PEG2a/RBV 12W + PEG2a/RBV 36W</u> (Gruppe T12PR48 eRVR-) (N=118) <u>TEL/PEG2a/RBV weniger als 20W</u> (Gruppe Other) (N=100)	24 – 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 – 48 Wochen	de, USA 10/2008 – 06/2010	SVR24 <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
Manns 2014	RCT, doppelblind, multizentrisch, Phase II	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 1 mit und ohne Zirrhose	<u>MK-5172 100 mg/PEG2b/RBV</u> (MK-5172 100 mg QD+PR) (N=66) <u>MK-5172 200 mg/PEG2b/RBV</u> (MK-5172 200 mg QD+PR) (N=68) <u>MK-5172 400 mg/</u>	Behandlungsdauer: 24 – 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 – 48 Wochen	Deutschland, USA, Italien, Israel, Frankreich 06/2011 – 08/2013	<u>Primärer EP:</u> eEVR, unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> SVR24

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<u>PEG2b/RBV</u> (MK-5172 400 mg QD+PR) (N=67) <u>MK-5172 800 mg/PEG2b/RBV</u> (MK-5172 800 mg QD+PR) (N=65) <u>BOC/PEG2b/RBV</u> (BOC+PR) (N=66)			
Marcellin 2011	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase IIa	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 1 mit oder ohne Zirrhose	<u>TEL/PEG2a/RBV q8h</u> (Gruppe q8h alfa-2a) (N=40) <u>TEL/PEG2b/RBV q8h</u> (Gruppe q8h alfa-2b) (N=42) <u>TEL/PEG2a/RBV q12h</u> (Gruppe q12h alfa-2a) (N=40) <u>TEL/PEG2b/RBV q12h</u> (Gruppe q12h alfa-2b) (N=39)	Behandlungsdauer: 12 Wochen TEL/PEG/RBV Patienten mit HCV-RNA < LLOQ in Woche 4 bis 20 erhielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen Patienten mit HCV-RNA > LLOQ in Woche 4 bis 20 erhielten PEG/RBV für weitere 36 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Spanien 10/2007 – 07/2009	<u>Explorative, patientenrelevante EP:</u> SVR24, unerwünschte Ereignisse
OPTIMIZE	Randomisiert, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV vom Genotyp 1 mit und	<u>TELq8h/PEG2a/RBV 12W</u> (N=371) <u>TELbid/PEG2a/RBV 12W</u> (N=369)	Behandlungsdauer: 24 – 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 bis 48 Wochen	Europa, Nordamerika, Australien, Mexiko, Brasilien 11/2010 – 11/2012	<u>Primärer EP:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u>

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
		ohne Zirrhose				SVR24
SPRINT-2	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV vom Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose	<u>PEG2b/RBV 48W</u> (Gruppe 1) (N=364) <u>BOC/PEG2b/RBV Response-gesteuert</u> (Gruppe 2)(N=368) Abhängig vom virologischen Ansprechen in Woche 8 bis Woche 24 erfolgte eine Randomisierung in Woche 28: HCV-RNA negativ: Ende der Therapie Nachbeobachtung 44 Wochen HCV-RNA positiv: Patienten mit Negativierung der HCV-RNA bis Woche 24 wurden verblindet auf Placebo umgestellt. <u>BOC/PEG2b/RBV 48W</u> (Gruppe 3) (N=366)	Behandlungsdauer: 28 bis 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 bis 44 Wochen	Frankreich Deutschland, Italien, Spanien, Belgien, Niederlande, USA, Kanada, Puerto Rico, Argentinien 08/2008 – 05/2010	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
Studien für den Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 mit Zirrhose						
ION-1	Randomisiert, offen, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit CHC vom GT1	<u>FDC LDV/SOF 24W</u> (N=217) <u>FDC</u>	Behandlungsdauer: 12 bzw. 24 Wochen Nachbeobachtung:	USA, Deutschland, Frankreich, UK, Spanien, Italien	<u>Primäre EP:</u> SVR12, unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<u>LDV/SOF + RBV 24W</u> (N=218) <u>FDC LDV/SOF 12W</u> (N=217) <u>FDC LDV/SOF + RBV 12W</u> (N=218)	24 Wochen	09/2012 – 11/2013 (Interim Report)	<u>Patientenrelevanter sekundärer EP:</u> SVR24 Patientenrelevanter explorativer Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität
ADVANCE	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 1 mit oder ohne Zirrhose	<u>TEL/PEG2a/RBV 12W</u> (Gruppe T12PR) (N=363) <u>TEL/PEG2a/RBV 8W</u> (Gruppe T8PR) (N=364) <u>Placebo/PEG2a/RBV 12W</u> (Gruppe PR) (N=361)	Behandlungsdauer: Gruppe T12PR und Gruppe PR 12 Wochen, Gruppe T8PR 8 Wochen TEL+PEG+RBV, anschließend 4 Wochen PBO+PEG+RBV Patienten mit eRVR erhalten insgesamt 24 Wochen PEG+RBV Patienten ohne eRVR erhalten insgesamt 48 Wochen PEG+RBV Nachbeobachtung: 4 Wochen	USA, Argentinien, Australien, Österreich, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Polen, Puerto Rico, Spanien, UK 03/2008 – 05/2010	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
Bronowicki 2014	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, parallel, multizentrisch, Phase IIa/IIb	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 1 oder GT 4 mit (nur	<u>Phase IIa:</u> <u>Asunaprevir/PEG2a/RBV 48W</u> <u>Placebo/PEG2a/RBV</u>	<u>Phase IIa</u> Behandlungsdauer: 48 Wochen <u>Phase IIb</u> Behandlungsdauer:	USA, Argentinien, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Spanien, UK 02/2010 – 10/2012	<u>Primäre EP:</u> eRVR (nur GT1), unerwünschte Ereignisse, SVR24 (nur Phase IIb)

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
		Phase IIb) oder ohne Zirrhose	<u>48W</u> <u>Phase IIb:</u> <u>Asunaprevir/PEG2a/RBV</u> (N=177) <u>Placebo/PEG2a/RBV</u> (N=61)	24 bis 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen		<u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR12 und SVR24 (nur GT1)
COMMAND-1	Randomisiert, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, Phase IIb	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV Infektion vom GT 1 oder GT 4 mit oder ohne Zirrhose	<u>DCV20mg/PEG/RBV (N=159)</u> <u>DCV60mg/PEG/RBV (N=158)</u> <u>Placebo/PEG/RBV (N=78)</u>	Behandlungsdauer: 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA, Australien, Kanada, Dänemark, Ägypten, Frankreich, Deutschland, Italien, Mexiko, Puerto Rico, Schweden 07/2010 – 04/2012	<u>Primärer EP:</u> eRVR, SVR24, unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> SVR12
JUMP-C	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase IIb	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV Infektion vom GT 1 oder 4 mit oder ohne Zirrhose	<u>MCB/PEG2a/RBV</u> 24 Wochen, wenn keine eRVR dann weitere 12 Wochen <u>PEG2a/RBV (N=81)</u> <u>PBO/PEG2a/RBV</u> 24 Wochen, dann PEG2a/RBV 12 Wochen (N=85)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Placebopatienten und Patienten ohne eRVR, weitere 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA, Kanada 02/2010 – 06/2012	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
PROPEL	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase II	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV Infektion vom GT 1 und 4 mit oder ohne Zirrhose	Gruppe A MCB500/PEG2a/RBV, dann PEG2a/RBV (N=80) Gruppe B MCB1000/PEG2a/RBV, dann	Behandlungsdauer: Gruppe A/B 12 Wochen MCB/PEG2a/RBV, dann 12 Wochen PEG2a/RBV Patienten ohne eRVR weitere 12 Wochen	USA, Puerto Rico, Kanada, Australien, Österreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, UK 02/2001 – 06/2012	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			PEG2a/RBV (N=81) Gruppe C MCB1000/PEG2a/RBV, dann PEG/RBV (N=82) Gruppe D MCB1000/PEG2a/RBV, dann PEG/RBV (N=81) Gruppe E Placebo/PEG2a/RBV dann PEG/RBV (N=84)	PEG2a/RBV Gruppe C 8 Wochen MCB/PEG2a/RBV, dann 16 Wochen PEG2a/RBV Patienten ohne eRVR weitere 12 Wochen PEG2a/RBV Gruppe D/E 12 Wochen MCB/PEG2a/RBV bzw. Placebo/PEG2a/RBV, dann 24 Wochen PEG/RBV Nachbeobachtung: 12 Wochen		
QUEST-1	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV Infektion vom GT 1 mit oder ohne Zirrhose.	<u>SMV/PEG2a/RBV</u> (N=264) <u>Placebo/PEG2a/RBV</u> (N=130)	Behandlungsdauer: 24 bis 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 bis 48 Wochen	USA, Australien, Kanada, Deutschland, Mexiko, Neuseeland, Puerto Rico, Rumänien, Russische Föderation, Spanien, Ukraine, UK 02/2011 - 01/2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> SVR24, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität, WPAI
QUEST-2	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert,	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV Infek-	<u>SMV/PEG/RBV</u> (N=257) <u>Placebo/PEG/RBV</u>	Behandlungsdauer: 24 bis 48 Wochen Nachbeobachtung:	Europa, Nordamerika, Südamerika 01/2011 – 02/2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante</u>

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	multizentrisch, Phase III	tion vom GT 1 mit oder ohne Zirrhose	(N=134)	24 bis 48 Wochen		<u>sekundäre Endpunkte:</u> SVR24, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität, WPAI
SPRINT-1	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase II	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV Infektion vom GT 1 mit oder ohne Zirrhose	Part I Gruppe 1 (PR48) PEG2b/RBV 48W (N=104) Cross Over: Patienten der Gruppe 1, die in Woche 24 HCV-positiv waren, erhielten BOC/PEG2b/RBV 24W Gruppe 2 (PR4/PRB24) PEG2b/RBV 4W, dann BOC/PEG2b/RBV 24W (N=103) Gruppe 3 (PR4/PRB44) PEG2b/RBV 4W, dann BOC/PEG2b/RBV 44W (N=103) Gruppe 4 (PRB28)	Behandlungsdauer: Gruppe 1/4/5/6/7 48 Wochen Gruppe 2/3 28 Wochen Cross Over Gruppe 8 24+24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA, Kanada, Europa 01/2007 – 11/2008	<u>Primärer Endpunkt:</u> SVR24 Patientenrelevante <u>sekundäre Endpunkte:</u> unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			BOC/PEG2b/RBV 28W (N=107) Gruppe 5 (PRB48) BOC/PEG2b/RBV 48W (N=103) Part II Gruppe 6 (PRB48) BOC/PEG2b/RBV 48W (N=16) Gruppe 7 (IdPRB49) BOC/PEG2b/low dose RBV 48W (N=59)			
SPRINT-2	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV vom Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose	Gruppe A (Kontrolle) PEG2b/RBV 48 Wochen (N=364) Gruppe B BOC/PEG2b/RBV Response-gesteuert (N=368) Abhängig vom virologischen Ansprechen in Woche 8 bis Woche 24 erfolgte eine Randomisierung in Woche 28: HCV-RNA negativ: Ende der Therapie Nachbeobachtung 44 Wochen HCV-RNA positiv:	Behandlungsdauer: 28 bis 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 bis 44 Wochen	Frankreich Deutschland, Italien, Spanien, Belgien, Niederlande, USA, Kanada, Puerto Rico, Argentinien 08/2008 – 05/2010	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Patienten mit Negativierung der HCV-RNA bis Woche 24 wurden verblindet auf Placebo umgestellt. Gruppe C BOC/PEG2b/RBV 48 Wochen (N=366)			
Studien für den Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT1 mit Zirrhose						
ELECTRON (Part 6)	Teilweise randomisiert (Gruppe 16 und 17), offen	Therapieerfahrene Erwachsene (Null-Response) mit CHC durch GT1 (Gruppe 16 und 17), therapieerfahrene Erwachsene mit CHC durch GT2,3 (Gruppe 18 und 19), Erwachsene mit CHC durch GT1 und Hämophilie (Gruppe 20), therapienaive Erwachsene mit CHC durch GT1 (Gruppe 21 und 22); die Gruppen 19 und 22 waren geplant, doch wurden keine Patienten einge-	<u>FDC LDV/SOF 12W</u> (N=10) (Gruppe 16) <u>FDC LDV/SOF + RBV 12W</u> (N=9) (Gruppe 16) <u>FDC LDV/SOF 12W</u> (N=10) (Gruppe 18) <u>FDC LDV/SOF + RBV 12W</u> (N=14) (Gruppe 20) <u>FDC LDV/SOF + RBV 6W</u> (N=25) (Gruppe 21)	Behandlungsdauer: 6 bzw. 12 Wochen Nachbeobachtung: 12 Wochen	Neuseeland (2 Zentren) 11/2010-12/2013 (Angabe bezogen auf die gesamte Studie)	Primärer EP: Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit von LDV/SOF <u>Patientenrelevanter sekundärer EP:</u> SVR12

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
schlossen						
ION-2	Randomisiert, offen, multizentrisch, Phase III	Therapieerfahrene Erwachsene mit CHC durch GT1	<u>FDC LDV/SOF 12W</u> (N=109) <u>FDC LDV/SOF + RBV 12W</u> (N=111) <u>FDC LDV/SOF 24W</u> (N=110) <u>FDC LDV/SOF + RBV 24W</u> (N=111)	Behandlungsdauer: 12 bzw. 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA 01/2013 – 12/2013 (Interim Report)	<u>Primäre EP:</u> SVR12, unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevanter sekundärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevanter explorativer Endpunkt:</u> gesundheitsbezogene Lebensqualität
GS-US-337-0121	Randomisiert, doppel-blind, multizentrisch, Phase II	Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT1 und Zirrhose	<u>FDC LDV/SOF + PBO 24W</u> (N=78) <u>PBO 12 W gefolgt von FDC LDV/SOF + RBV 12W</u> (N=77)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Frankreich 10/2013-09/2014 (finale Dateneinholung für primären Endpunkt)	<u>Primäre EP:</u> SVR12, unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevanter sekundärer EP:</u> SVR24
LONESTAR	Randomisiert, parallel, offen, monozentrisch, Phase II	Kohorte 1: Therapie-naïve Patienten mit CHC vom GT1 ohne Zirrhose Kohorte 2: Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT1 mit und ohne Zirrhose	Kohorte 1 <u>FDC LDV/SOF 8W</u> <u>TN</u> (N=20) <u>FDC LDV/SOF + RBV 8W</u> <u>TN</u> (N=21) <u>FDC LDV/SOF 12W</u> <u>TN</u> (N=19) Kohorte 2 <u>FDC LDV/SOF 12W</u> <u>TE</u> (N=19)	Behandlungsdauer: 8 bzw. 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA 10/2012 – 11/2013 (Interim Report)	<u>Primäre EP:</u> SVR12, unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevanter sekundärer EP:</u> SVR24

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
			<u>FDC</u> <u>LDV/SOF + RBV</u> <u>12W TE (N=21)</u>			
ATTAIN	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥18 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (GT 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	<u>Simepre-vir/PEG2a/RBV</u> <u>12W 150 mg q.d.</u> (N=385) <u>Telapre-vir/PEG2a/RBV</u> <u>12W 750 mg t.i.d</u> (N=386)	Behandlungsdauer: 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA, Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Israel, Norwegen, Polen, Portugal, Puerto Rico, Rumänien, Spanien, Schweden, Schweiz, UK 02/2012 – 02/2013	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR12, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Flamm 2013	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase III	Therapieerfahrene Patienten mit CHC vom GT1 mit und ohne Zirrhose	<u>BOC/PEG2a/RBV</u> (N=134) <u>Placebo/PEG2a/RBV</u> (N=67)	Behandlungsdauer: 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Deutschland, Belgien, Italien, Frankreich, Kanada, USA 02/2009 – 10/2010	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
REALIZE	RCT, doppelblind,	Erwachsene, 18-70	<u>T12PR48</u>	Behandlungsdauer:	105 Zentren in	<u>Primär:</u>

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	parallel	Jahre, Genotyp 1 cHCV, prior viral relapser (rel) bzw. prior non-responder to standard treatment (non-resp)	(N=260) (davon 140 rel, 120 non-resp) <u>T12DSPR48</u> (N=260) (davon 140 rel, 120 non-resp) <u>PR48</u> (N=130) (davon 70 rel, 60 non-resp)	48 Wochen Gesamtbehandlung; davon 1) I 12, P 4, S 32 (nicht verzögerter Telaprevir-Start), 2) P 4, I 12, S 32 (verzögerter Telaprevir-Start) und 3) P 16, S 32 (Plazebo) I=Intervention+Standardbehandlung, P=Plazebo+Standardbehandlung, S=Standardbehandlung; Nachbeobachtung: 24 Wochen	17 Ländern: Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Schweiz, Deutschland, Spanien, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, USA 09/2008-07/2010	SVR24 _{planned} : Anteil Patienten mit nicht nachweisbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach geplantem Behandlungsende <u>Sekundär:</u> SVR72: Patienten mit SVR24 _{planned} und mit nicht nachweisbarer HCV-RNA bis 72 Wochen nach geplantem Behandlungsende RVR: Anteil Patienten mit nicht nachweisbarer Plasma HCV-RNA 4 Wochen nach Beginn der Telaprevir-Medikation; eRVR: Anteil Patienten mit nicht nachweisbarer Plasma HCV-RNA 4 und 12 Wochen nach Beginn der Telaprevir-Medikation; Relapsrate: Anteil Patienten mit nach-

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						weisbarer Plasma HCV-RNA bis 24 Wochen nach Therapieende, nachdem keine HCV-RNA bei Therapieende nachweisbar war; unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage nach Ende der Medikation Virusdurchbruch: (1) ein HCV RNA Anstieg um $>1\text{-log}_{10}$ während der Behandlung im Vergleich zum niedrigsten aufgenommenen, bestätigten Wert während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) oder (2) HCV-RNA-Level von $>100\text{ IU/mL}$ während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) bei einem Teilnehmer, der vorher keine

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						nachweisbare HCV RNA hatte. Lebensqualität (Fatigue/ Gesundheitszustand, Arztbesuche, Arbeitsproduktivität)
RESPOND-2	Randomisierte multizentrische Parallelgruppen-Studie der Phase III mit doppelter Gabe von Boceprevir (BOC) oder Placebo in Kombination mit open-label verabreichtem PegIntron (P) und Rebetol (R)	Vorbehandelte erwachsene Patienten (>18 Jahre) mit HCV Genotyp 1 Infektion, die unter einer mindestens 12 Wochen andauernden PegIFN/RBV Ersttherapie mit der Viruslast um >2log10 Stufen abfielen, jedoch 1. nach > 12-wöchiger Behandlung keine HCV-RNA Negativität erreichten (Non-Responder) oder 2. nach Negativierung der HCV-RNA einen Rückfall nach Beendigung der Therapie erlitten (Relapser)	<u>PR Standardtherapie 48W</u> (Gruppe 1) (N=80) <u>PR/BOC Response-gesteuert</u> (Gruppe 2) (N=162) <u>PR/BOC 48W</u> (Gruppe 3) (N=162)	Behandlungsdauer: 36 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Belgien, USA, Kanada, Puerto Rico 08/ 2008 -04/2010	<u>Primärer Endpunkt:</u> Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA im Blut 24 Wochen nach Beendigung der Therapie <u>Sekundäre Endpunkte:</u> a. Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) (alle Patienten, die mindestens eine Dosis BOC erhalten haben, modifizierte ITT Analyse) b. Anteil der Patienten mit SVR nach einem frühen virologischen Ansprechen

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien für den Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 und HIV-Ko-Infektion						
ERADICATE	Einarmig/offen	Patienten mit HIV-Infektion und CHC durch GT 1, therapienaiv in Bezug auf antivirale Therapie der HCV-Infektion, mindestens 18 Jahre alt, ohne Zirrhose	<u>FDC LDV/SOF 12W</u> 50 Patienten (keine Randomisierung)	Behandlungsdauer: 12 Wochen Nachbeobachtung: 12 Wochen	USA 06/2013- 08/2014	<u>Primäre Endpunkte:</u> Beurteilung der Sicherheit, Verträglichkeit; Wirksamkeit: Anteil der Patienten mit SVR12 (kein Nachweis von HCV-RNA 12 Wochen nach Ende der Therapie)
Laguno 2004	RCT, offen, parallel, single-zentrisch, Phase: k.A.	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion mit HIV-Infektion	<u>Gruppe A</u> PEG2b/RBV (N=52) <u>Gruppe B</u> INF2b/RBV (N=43)	Behandlungsdauer: 48 Wochen Patienten mit GT 2/3 mit niedriger Ausgangs-HCV-RNA von 800.000 IU/ml: 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Spanien 04/2001 – 10/2002	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Laguno 2009	randomisiert, offen, parallel, multizentrisch, Phase: k.A.	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion mit HIV-Infektion	<u>Gruppe A</u> PEG2b/RBV (N=86) <u>Gruppe B</u> PEG2a/RBV (N=96)	Behandlungsdauer: 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Spanien 01/2003 – 03/2006	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
Rodriguez-Torres 2012	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion von GT1 mit HIV-Infektion	<u>Gruppe A</u> PEG2a/RBV800 (N=135) <u>Gruppe B</u> PEG2a/RBV 1000/1200 (N=275)	Behandlungsdauer: 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA, Portugal, Spanien 06/2006 – 04/2009	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
Sulkowski 2013a	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase II	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion von GT1 mit HIV-Infektion	<u>Gruppe A</u> PBO/PEG2b/RBV (N=34) <u>Gruppe B</u> BOC/PEG2b/RBV (N=64)	Lead In: 4 Wochen Standardtherapie Behandlungsdauer: 44 Wochen Nachbeobachtung : 24 Wochen	Keine Angaben 11/2009 – 05/2012	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
Sulkowski 2013b	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase IIa	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion von GT1 mit HIV-Infektion, die keine oder eine antiretrovirale Therapie erhalten	Part A (keine anti-retrovirale Therapie) <u>Gruppe A1 (TEL/P-R)</u> TEL/PEG2a/RBV (N=7) <u>Gruppe A2 (P-R)</u> PBO/PEG2a/RBV (N=6)	Behandlungsdauer: 12 Wochen entsprechend der Randomisierung, anschließend 36 Wochen Weiterbehandlung mit PEG2a/RBV Nachbeobachtung : 24 Wochen	USA, Kanada, Frankreich, Deutschland 10/2009 – 03/2012	<u>Primärer EP:</u> SVR nach 12 Wochen Behandlung <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR24, unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Part B (antiretrovirale HIV-Therapie) <u>Gruppe B1 (TEL/P-R)</u> TEL/PEG2a/RBV (N=16) <u>Gruppe B2 (P-R)</u> PBO/PEG2a/RBV (N=15) <u>Gruppe B3 (TEL/P-R)</u> TEL/PEG2a/RBV (N=16) <u>Gruppe B4 (P-R)</u> PBO/PEG2a/RBV (N=8)			
bid: zweimal täglich bzw. aufgeteilt in zwei tägliche Dosen, BOC: Boceprevir. CHC: chronische Hepatitis C, CPT: Child-Pugh-Turcotte-Score, DCV: Daclatavir, FDC: Fixdosiskombination, EP: Endpunkt, eRVR: extended rapid virologic response, GT: Genotyp, HCV: Hepatitis C Virus, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, INF: Interferon, LDV: Ledipasvir, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze (lower limit of quantitation), MCB: Mericitabin, PBO: Placebo, PEG2a: pegyliertes Interferon alfa-2a, PEG2b: pegyliertes Interferon alfa-2b, q8h: Einnahme alle 8 Stunden, q12h: Einnahme alle 12 Stunden, RBV: Ribavirin, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RNA: Ribonukleinsäure, RVR: rapid virologic response, SMV: Simeprevir, SOF: Sofosbuvir, SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen, TE: therapieerfahrene Patienten, TEL: Telaprevir, TN: therapienaive Patienten, W: Wochen, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment.						

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.
Studien, die nicht vergleichend dargestellt werden					
ELECTRON-2 (Kohorte 2)	<u>FDC LDV/SOF 12W GT3 TN</u> (Gruppe 3) 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)	<u>FDC LDV/SOF + RBV 12W GT3 TN</u> (Gruppe 4) 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid			In der Studie ELECTRON-2 wurden 3 Kohorten unter- sucht. Für dieses Dossier relevant sind die Studienar- me der Gruppe 3 und Grup- pe 4 aus der Kohorte 2, in denen TN Patienten mit CHC durch GT3 das zu bewertende Arzneimittel FDC LDV/SOF bzw. FDC LDV/SOF + RBV über einen Zeitraum von 12 Wochen erhielten.
GS-US-337-0113 (Japan)	<u>FDC LDV/SOF 12W TN</u> (Gruppe 1) 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)	<u>FDC LDV/SOF + RBV 12W TN</u> (Gruppe 2) 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhängig 600, 800 oder 1000 mg/Tag bid	<u>FDC LDV/SOF 12W TE</u> (Gruppe 3) 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)	<u>FDC LDV/SOF + RBV</u> 12W TE (Gruppe 4) 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhän- gig 600, 800 oder 1000 mg/Tag bid	

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.</i>
ION-2	<u>FDC LDV/SOF 12W</u> 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)	<u>FDC LDV/SOF + RBV 12W</u> 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>FDC LDV/SOF 24W</u> 24 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)	<u>FDC LDV/SOF + RBV 24W</u> 24 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhän- gig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	
LONESTAR (Ko- horte 2)	<u>FDC LDV/SOF 12W TE</u> (Gruppe 4) 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)	<u>FDC LDV/SOF + RBV 12W TE</u> (Gruppe 5) 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid			In der Studie LONESTAR wurden 2 Kohorten unter- sucht. Für die Anwendung bei TE Patienten mit CHC durch GT1 ist die Kohorte 2 relevant; zur Kohorte 1 siehe diese Tabelle unter „Studien für den Vergleich bei thera- pia-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 ohne Zirrhose“.

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.</i>
SOLAR-1	<u>FDC LDV/SOF + RBV 12W</u> (Gruppe 1-7) 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>FDC LDV/SOF + RBV 24W</u> (Gruppe 1-7) 24 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid			In der Studie wurden 2 Ko- horten (A: fortgeschrittene Lebererkrankung, noch kei- ne Transplantation; B: nach Transplantation) untersucht, die verschiedene Gruppen entsprechend Fortschritt der Lebererkrankung umfassten (Kohorte A: Gruppe 1 und 2; Kohorte B: Gruppe 3-7). In jeder Gruppe wurden die Patienten randomisiert einer 12- bzw. 24-wöchigen Be- handlung mit der FDC LDV/SOF + RBV zugeteilt
Studien für den Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 ohne Zirrhose					
ION-1	<u>FDC LDV/SOF 24W</u> 24 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)	<u>FDC LDV/SOF + RBV 24W</u> 24 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>FDC LDV/SOF 12W</u> 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)	<u>FDC LDV/SOF + RBV 12W</u> 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhän- gig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.</i>
ION-3	<u>FDC LDV/SOF 12W</u> 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)	<u>FDC LDV/SOF + RBV 8W</u> 8 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>FDC LDV/SOF 8W</u> 8 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)		
LONESTAR (Ko- horte 1)	<u>FDC LDV/SOF 8W TN</u> (Gruppe 1) 8 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)	<u>FDC LDV/SOF + RBV 8W</u> <u>TN</u> (Gruppe 2) 8 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>FDC LDV/SOF 12W TN</u> (Gruppe 3) 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)		In der Studie LONESTAR wurden 2 Kohorten unter- sucht. Für die Anwendung bei TN Patienten mit CHC durch GT1 ist die Kohorte 1 relevant zur Kohorte 2 siehe diese Tabelle unter „Studien für den Vergleich bei thera- pieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT1“
ADVANCE	<u>TEL/PEG2a/RBV 12W</u> (Gruppe T12PR) Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir: 750 mg q8h oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>TEL/PEG2a/RBV 8W</u> (Gruppe T8PR) Triple-Therapie 12 Wo- chen: Telaprevir: 750 mg q8h oral in Woche 1 bis 8 gefolgt von Telaprevir-Placebo in Woche 9-12 jeweils plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Placebo/PEG2a/RBV 12W</u> (Gruppe PR) Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir-Placebo q8h oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 1000 bis 1200 mg/Tag bid		In Abhängigkeit von der eRVR in Woche 4 und 12 wurde die Therapie mit PEG2a/RBV für 12 (positi- ves eRVR) bzw. 36 (negati- ves eRVR) Wochen weiter- geführt.

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.</i>
ILLUMINATE	<u>T12PR24 eRVR+:</u> Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir 750 mg q8h oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Dualtherapie Woche 13 bis Woche 24: PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>T12PR48 eRVR+:</u> Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir 750 mg q8h oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Dualtherapie Woche 13 bis Woche 48: PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>T12PR48 eRVR-:</u> Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir 750 mg q8h oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Dualtherapie Woche 13 bis Woche 48: PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe Other:</u> Alle Patienten, die TEL/PEG2a/RBV weniger als 20W lang erhielten, wurden der Gruppe Other zuge- ordnet und 24 Wo- chen lang weiter beobachtet.	
Manns 2014	<u>MK-5172 100 mg/ PEG2b/RBV (MK-5172 100 mg QD+PR)</u> 12 Wochen einmal täglich oral 100 mg MK-5172 plus PEG2b 1,5µg/kg KG 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 600 bis 1400 mg/Tag bid Anschließend Response- gesteuert: Patienten mit HCV-RNA < 15,1 IU/ml in Woche 4 erhielten PEG/RBV für	<u>MK-5172 200 mg/ PEG2b/RBV (MK-5172 200 mg QD+PR)</u> 12 Wochen einmal täglich oral 200 mg MK-5172 plus PEG2b 1,5µg/kg KG 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 600 bis 1400 mg/Tag bid Anschließend Response- gesteuert: Patienten mit HCV-RNA < 15,1 IU/ml in Woche 4 erhielten PEG/RBV für	<u>MK-5172 400 mg/ PEG2b/RBV (MK-5172 400 mg QD+PR)</u> <u>MK-5172 800 mg/ PEG2b/RBV (MK-5172 800 mg QD+PR)</u> In diesen beiden Gruppen wurde im 12wöchigen Behandlungszyklus mit MK-5172 zunächst eine MK-5172-Dosis von 400 mg bzw. 800 mg verabreicht, jedoch diese aufgrund veränderter Laborparameter im Laufe der Studie auf 100 mg	<u>BOC/PEG2b/RBV (BOC+PR)</u> 4 Wochen_PEG2b 1,5µg/kg KG 1x/Woche subkutan plus RBV oral ge- wichtsabhängig 600 bis 1400 mg/Tag bid Anschließend Response-gesteuert: Patienten mit HCV- RNA < 15,1 IU/ml in Woche 8 und 24 erhielten BOC 800 mg/Tag tid oral plus PEG/RBV für 24	

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.</i>
	weitere 12 Wochen. Patienten mit HCV-RNA ≥ 15,1 IU/ml in Woche 4 erhielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen.	weitere 12 Wochen. Patienten mit HCV-RNA ≥ 15,1 IU/ml in Woche 4 erhielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen.	herabgesetzt: 12 Wochen einmal täglich oral 100 bis 800 mg MK- 5172 plus PEG2b 1,5µg/kg KG 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 600 bis 1400 mg/Tag bid Anschließend Response- gesteuert: Patienten mit HCV-RNA < 15,1 IU/ml in Woche 4 erhielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen. Patienten mit HCV-RNA ≥ 15,1 IU/ml in Woche 4 erhielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen	Wochen. Patienten mit HCV- RNA ≥ 15,1 IU/ml in Woche 8 und 24 erhielten BOC 800 mg/Tag tid oral plus PEG/RBV für 32 Wochen und an- schließend weitere 12 Wochen PEG/RBV.	

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.
Marcellin 2011	<u>TEL/PEG2a/RBV q8h</u> (Gruppe q8h alfa-2a) Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir: 750 mg q8h oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Patienten mit HCV-RNA < LLOQ in Woche 4 bis 20 erhielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen Patienten mit HCV-RNA > LLOQ in Woche 4 bis 20 erhielten PEG/RBV für weitere 36 Wochen	<u>TEL/PEG2b/RBV q8h</u> (Gruppe q8h alfa-2b) Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir: 750 mg q8h oral plus PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 800 bis 1200 mg/Tag bid Patienten mit HCV-RNA < LLOQ in Woche 4 bis 20 erhielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen Patienten mit HCV-RNA > LLOQ in Woche 4 bis 20 erhielten PEG/RBV für weitere 36 Wochen	<u>TEL/PEG2a/RBV q12h</u> (Gruppe q12h alfa-2a) Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir: 1125 mg q12h oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Patienten mit HCV-RNA < LLOQ in Woche 4 bis 20 erhielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen Patienten mit HCV-RNA > LLOQ in Woche 4 bis 20 erhielten PEG/RBV für weitere 36 Wochen	<u>TEL/PEG2b/RBV q12h</u> (Gruppe q12h alfa-2b) Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir: 1125 mg q12h oral plus PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral ge- wichtsabhängig 800 bis 1200 mg/Tag bid Patienten mit HCV- RNA < LLOQ in Woche 4 bis 20 er- hieltten PEG/RBV für weitere 12 Wochen Patienten mit HCV- RNA > LLOQ in Woche 4 bis 20 er- hieltten PEG/RBV für weitere 36 Wochen	

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.
OPTIMIZE	<u>TELq8h/PEG2a/RBV 12W</u> Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir: 750 mg q8h oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Patienten mit HCV-RNA < 25 IU/mL in Woche 4 erhielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen Patienten mit HCV-RNA > 25 IU/mL in Woche 4 erhielten PEG/RBV für weitere 36 Wochen	<u>TELbid/PEG2a/RBV 12W</u> Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir: 1125 mg q12h oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid			

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.
SPRINT-2	<u>PEG2b/RBV 48W</u> (Gruppe 1) Triple-Therapie 44 Wochen: Placebo plus PEG2b 1,5 µg/kg 1x/Woche sub- kutan plus RBV 600 – 1.400 mg/Tag oral bid	<u>BOC/PEG2b/RBV Respon- se-gesteuert</u> (Gruppe 2) Triple-Therapie 24 Wo- chen: BOC 800 mg/Tag tid oral plus PEG2b 1,5 µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV 600 – 1400 mg/Tag oral bid Re-Randomisierung in Woche 28: HCV-RNA negativ ab Woche 8: Ende der Thera- pie Patienten mit Negativierung der HCV-RNA bis Woche 24 wurden verblindet auf Placebo umgestellt.	<u>BOC/PEG2b/RBV 48W (Gruppe 3)</u> Triple-Therapie 44 Wo- chen: BOC 800 mg/Tag tid oral plus PEG2b 1,5 µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV 600 – 1400 mg/Tag oral bid		<u>Lead In Phase:</u> Alle Patienten erhalten über 4 Wochen eine Standardthe- rapie aus: PEG2b 1,5 µg/kg/ 1x/Woche sc + RBV 600 – 1400 mg/Tag oral bid
Studien für den Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 mit Zirrhose					
ION-1	<u>FDC LDV/SOF 24W</u> 24 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)	<u>FDC LDV/SOF + RBV 24W</u> 24 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>FDC LDV/SOF 12W</u> 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)	<u>FDC LDV/SOF + RBV 12W</u> 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhän- gig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.</i>
ADVANCE	<u>TEL/PEG2a/RBV 12W</u> (Gruppe T12PR) Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir: 750 mg q8h oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>TEL/PEG2a/RBV 8W</u> (Gruppe T8PR) Triple-Therapie 12 Wo- chen: Telaprevir: 750 mg q8h oral in Woche 1 bis 8 gefolgt von Telaprevir-Placebo in Woche 9-12 jeweils plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Placebo/PEG2a/RBV 12W</u> (Gruppe PR) Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir-Placebo q8h oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	In Abhängigkeit von der eRVR in Woche 4 und 12 wurde die Therapie mit PEG2a/RBV für 12 (positives eRVR) bzw. 36 (negatives eRVR) Wochen wei- tergeführt.	

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.
Bronowicki 2014	<u>Phase IIb:</u> <u>Asunaprevir/PEG2a/RBV</u> 12 Wochen Asunaprevir 200 mg täglich oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Patienten mit Response (HCV-RNA <LLOQ in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 10) wur- den re-randomisiert und erhielten Asuprenavir/PEG/RBV für weitere 12 Wochen oder Placebo für weitere 12 Wochen. Patienten ohne Response erhielten Placebo für wei- tere 12 Wochen. Patienten ohne Response in Woche 24 erhielten für weitere 24 Wochen PEG2a/RBV.	<u>Phase IIb:</u> <u>Placebo/PEG2a/RBV</u> 24 Wochen Placebo_plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid. Anschließend für weitere 24 Wochen PEG2a/RBV.			

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.
COMMAND-1	<u>DCV20mg/ PEG/RBV</u> 12 Wochen Daclatasvir 20 mg täglich oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid. Patienten mit Response (HCV-RNA <LLOQ in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 10) wur- den re-randomisiert und erhielten DCV20mg/PEG/RBV für weitere 12 Wochen oder Placebo/PEG/RBV für weitere 12 Wochen. Patienten ohne Response erhielten Place- bo/PEG/RBV für weitere 12 Wochen und anschlie- ßend 24 Wochen PEG/RBV.	<u>DCV60mg/ PEG/RBV</u> 12 Wochen Daclatasvir 60 mg täglich oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid. Patienten mit Response (HCV-RNA <LLOQ in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 10) wur- den re-randomisiert und erhielten DCV60mg/PEG/RBV für weitere 12 Wochen oder Placebo/PEG/RBV für weitere 12 Wochen. Patienten ohne Response erhielten Place- bo/PEG/RBV für weitere 12 Wochen und anschlie- ßend 24 Wochen PEG/RBV.	<u>Placebo/ PEG/RBV</u> 24 Wochen Placebo plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid. Anschließend erhielten die Patienten weitere 24 Wo- chen PEG/RBV.		

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.
JUMP-C	<u>MCB/PEG2a/RBV</u> Triple-Therapie 24 Wo- chen: MCB 1000 mg bid oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Anschließend weitere 12 Wochen Standardtherapie für Patienten ohne RVR	<u>PBO/PEG2a/RBV</u> Triple-Therapie 24 Wo- chen: MCB-Placebo oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Anschließend weitere 12 Wochen Standardtherapie			
PROPEL	Gruppe A: Triple-Therapie 12 Wochen: MCB 500 mg bid oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Anschließend Standard- therapie 12 Wochen PEG2a 180µg/Woche subkutan plus RBV 1000- 1200 mg/Tag oral bid Anschließend weitere 12 Wochen Standardthera- pie für Patienten ohne RVR	Gruppe B: Triple-Therapie 8 Wochen: MCB 1000 mg bid oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Anschließend Standard- therapie 16 Wochen PEG2a 180µg/Woche subkutan plus RBV 1000-1200 mg/Tag oral bid Anschließend weitere 12 Wochen Standardthera- pie für Patienten ohne RVR	Gruppe C: Triple-Therapie 12 Wochen: MCB 1000 mg bid oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Anschließend Standard- therapie 12 Wochen PEG2a 180µg/Woche subkutan plus RBV 1000- 1200 mg/Tag oral bid Anschließend weitere 12 Wochen Standardthera- pie für Patienten ohne RVR	Gruppe D/E: Triple-Therapie 12 Wochen: MCB 1000 mg bid (Gruppe D) bzw. Placebo (Gruppe E) oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 1000 bis 1200 mg/Tag bid An- schließend Standard- therapie 24 Wochen PEG2a 180µg/Woche subkutan plus RBV 1000-1200 mg/Tag oral bid	

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.</i>
QUEST-1	<u>SMV/PEG2a/RBV</u> 12 Wochen 150 mg Simeprevir oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid. Patienten mit Response (HCV-RNA <25 IU/mL in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 12) er- hielten weitere 12 Wochen PEG2a/RBV. Patienten ohne Response bis Woche 12 erhielten für weitere 36 Wochen PEG2a/RBV.	<u>Placebo/PEG2a/RBV</u> 12 Wochen Placebo plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid und an- schließend 36 Wochen PEG2a/RBV.			

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.
QUEST-2	<u>SMV/PEG/RBV</u> 12 Wochen 150 mg Simeprevir oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan oder PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche sub- kutan plus RBV oral ge- wichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid oder 800 bis 1400 mg/Tag bid. Patienten mit Response (HCV-RNA <25 IU/mL in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 12) er- hielten weitere 12 Wochen PEG/RBV. Patienten ohne Response bis Woche 12 erhielten für weitere 36 Wochen PEG/RBV.	<u>Placebo/PEG/RBV</u> 12 Wochen Placebo oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan oder PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid oder 800 bis 1400 mg/Tag bid. Patienten mit Response (HCV-RNA <25 IU/mL in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 12) erhiel- ten weitere 12 Wochen PEG/RBV. Patienten ohne Response bis Woche 12 erhielten für weitere 36 Wochen PEG/RBV.			

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.</i>
SPRINT-1 (Part I)	Gruppe 1 Standardtherapie 48 Wochen: PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 800 bis 1400 mg/Tag bid	Gruppe 2/3 Standardtherapie 4 Wo- chen: PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral ge- wichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid anschließend 24 Wochen (Gruppe 2) bzw. 44 Wo- chen (Gruppe 3) Triple- Therapie: BOC 800 mg 3x/Tag oral plus PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subku- tan plus RBV oral ge- wichtsabhängig 800 bis 1400 mg/Tag bid	Gruppe 4/5 Triple-Therapie 28 Wo- chen (Gruppe 4) bzw. 48 Wochen (Gruppe 5): BOC 800 mg 3x/Tag oral plus PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 800 bis 1400 mg/Tag bid		<i>Cross Over:</i> Patienten der Gruppe 1, die in Woche 24 HCV-positiv waren, erhiel- ten für weitere 24 Wochen eine Triple-Therapie aus: BOC 800 mg 3x/Tag oral plus PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 800 bis 1400 mg/Tag bid
SPRINT-1 (Part II)	Gruppe 6 Triple-Therapie 48 Wo- chen: BOC 800 mg 3x/Tag oral plus PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 800 bis 1400 mg/Tag bid	Gruppe 7 Triple-Therapie 48 Wo- chen: BOC 800 mg 3x/Tag oral plus PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 400 bis 1000 mg/Tag bid			

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.
SPRINT-2	<u>PEG2b/RBV 48W</u> (Gruppe 1) Triple-Therapie 44 Wochen: Placebo plus PEG2b 1,5 µg/kg 1x/Woche sub- kutan plus RBV 600 – 1.400 mg/Tag oral bid	<u>BOC/PEG2b/RBV Respon- se-gesteuert</u> (Gruppe 2) Triple-Therapie 24 Wo- chen: BOC 800 mg/Tag tid oral plus PEG2b 1,5 µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV 600 – 1400 mg/Tag oral bid Re-Randomisierung in Woche 28: HCV-RNA negativ ab Woche 8: Ende der Thera- pie Patienten mit Negativierung der HCV-RNA bis Woche 24 wurden verblindet auf Placebo umgestellt.	<u>BOC/PEG2b/RBV 48W (Gruppe 3)</u> Triple-Therapie 44 Wo- chen: BOC 800 mg/Tag tid oral plus PEG2b 1,5 µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV 600 – 1400 mg/Tag oral bid		<u>Lead In Phase:</u> Alle Patienten erhalten über 4 Wochen eine Standardthe- rapie aus: PEG2b 1,5 µg/kg/ 1x/Woche sc + RBV 600 – 1400 mg/Tag oral bid
Studien für den Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT1					
ION-2	<u>FDC LDV/SOF 12W</u> 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)	<u>FDC LDV/SOF + RBV 12W</u> 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>FDC LDV/SOF 24W</u> 24 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)	<u>FDC LDV/SOF + RBV 24W</u> 24 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhän- gig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.</i>
ELECTRON (Part 6)	<u>FDC LDV/SOF 12W GT1 TE</u> 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)	<u>FDC LDV/SOF + RBV 12W GT1 TE</u> 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid			In der Studie ELECTRON (Part 6) wurden 7 unterschiedlicher Therapieregime untersucht. Für dieses Dossier relevant sind die Studienarme der Gruppen 16 und 17, in dem bei TN Patienten mit CHC durch GT1 das zu bewertende Arzneimittel FDC LDV/SOF im randomisierten Design mit der Anwendung der FDC LDV/SOF + RBV verglichen wurde .
GS-US-337-0121	<u>FDC LDV/SOF + PBO 24W</u> 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus PBO oral bid	<u>PBO 12W gefolgt von FDC LDV/SOF + RBV 12W</u> 12 Wochen einmal täglich oral PBO + PBO oral bid gefolgt von 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid			

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.</i>
LONESTAR (Kohorte 2)	<u>FDC LDV/SOF 12W TE</u> (Gruppe 4) 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)	<u>FDC LDV/SOF + RBV 12W TE</u> (Gruppe 5) 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid			In der Studie LONESTAR wurden 2 Kohorten untersucht. Für die Anwendung bei TE Patienten mit CHC durch GT1 ist die Kohorte 2 relevant; zur Kohorte 1 siehe diese Tabelle unter „Studien für den Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 ohne Zirrhose“.
ATTAIN	<u>Simeprevir/PEG2a/RBV</u> Woche 1-12: Simeprevir oral 150 mg q.d. plus PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 oder 1200 mg/Tag b.i.d. Woche 13-48: PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 oder 1200 mg/Tag b.i.d.	<u>Telaprevir/PEG2a/RBV</u> Woche 1-12: Telaprevir oral 150 mg t.i.d. plus PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 oder 1200 mg/Tag b.i.d. Woche 13-48: PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich plus RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag b.i.d.			

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.
Flamm 2013	<u>BOC/PEG2a/RBV</u> 4 Wochen PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 oder 1200 mg/Tag bid. Anschließend 44 Wochen Boceprevir dreimal täglich 800 mg oral plus PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich plus RBV oral gewichtsabhän- gig 1000 oder 1200 mg/Tag bid	<u>Placebo/PEG2a/RBV</u> 4 Wochen PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich plus RBV oral gewichtsab- hängig 1000 oder 1200 mg/Tag bid. Anschließend 44 Wochen Placebo plus PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wö- chentlich plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 oder 1200 mg/Tag bid.			
REALIZE	<u>T12PR48</u> Telaprevir 750mg q8h p.o., in Woche 1-12 + Placebo q8h p.o., in Wo- che 13-16 + (Peginterferon alfa-2a 180 μ g/Woche s.c., + Ribavirin 1000 oder 1200mg q12h p.o. (körper- gewichtsabhängig) in Woche 1-48	<u>T12DSPR48</u> Placebo q8h p.o., in Woche 1-4 (delayed start)+ Telaprevir 750mg q8h p.o., in Woche 5-16 + (Peginterferon alfa-2a 180 μ g/Woche s.c., + Ribavirin 1000 oder 1200mg q12h p.o. (körper- gewichtsabhängig) in Woche 1-48	<u>PR48</u> Placebo q8h p.o., in Wo- che 1-16 + (Peginterferon alfa-2a 180 μ g/Woche s.c., + Ribavirin 1000 oder 1200mg q12h p.o. (körper- gewichtsabhängig)) in Woche 1-48		

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.
RESPOND-2	<u>PR Standardtherapie 48W</u> (Gruppe 1) PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg/Tag p.o. (bid) über 4 Wochen plus BOC- Placebo (tid) für 44 Wo- chen. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbe- handlungszeit: 48 Wo- chen.	<u>PR/BOC Response- gesteu-</u> <u>ert</u> (Gruppe 2) PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg/Tag p.o. (bid) über 4 Wochen gefolgt von 800 mg BOC (tid) plus PEG2b + RBV für 32 Wochen. Abhängig vom virologischen Anspre- chen in TW 8 und im nach- folgenden Zeitraum bis TW 12 erfolgte die Randomisierung per IVRS in folgende Unterarme: o HCV-RNA in TW nega- tiv: Beendigung der Thera- pie in TW 36 und Follow- Up über 36 Wochen. Ge- samtbehandlungsdauer: 36 Wochen. o HCV-RNA in TW 8 posi- tiv: Patienten mit Negativierung der HCV- RNA bis zum Zeitpunkt TW12 wurden in TW 36 verblindet von Boceprevir auf Placebo umgestellt und für weitere 12 Wochen mit PEG2b + RBV behandelt. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbehand- lungszeit: 48 Wochen.	<u>PR/BOC 48W</u> (Gruppe 3) PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg/Tag p.o. (bid) über 4 Wochen gefolgt von 800 mg BOC (tid) plus PEG2b + RBV für 44 Wochen. Danach Follow-Up über 24 Wochen. Gesamtbe- handlungszeit: 48 Wochen.		

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Studien für den Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 und Ko-Infektion mit HIV					
ERADICATE	<u>Gruppe ARV Naiv</u> 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)	<u>Gruppe ARV</u> 12 Wochen einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg)			

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Laguno 2004	<u>Gruppe A</u> Standardtherapie 48 Wochen: PEG2b gewichtsabhängig 100µg – 150µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe B</u> Standardtherapie 48 Wochen: INF2b 3 Mio U 3x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 800 bis 1000 mg/Tag bid			Für Patienten beider Grup- pen mit Genotyp 2 oder 3 und einer HCV-RNA Kon- zentration von <800.000 IU/mL war die Therapiedau- er nur 24 Wochen.
Laguno 2009	<u>Gruppe A</u> Standardtherapie 48 Wochen: PEG2b gewichtsabhängig 80 – 150µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 800 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe B</u> Standardtherapie 48 Wochen: PEG2a 150µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 800 bis 1000 mg/Tag bid			
Rodriguez-Torres 2012	<u>Gruppe A:</u> Standardtherapie 48 Wochen: PEG2a 180µg 1x pro Wo- che subkutan plus RBV oral 800 mg/Tag bid	<u>Gruppe B:</u> Standardtherapie 48 Wochen: PEG2a 180µg 1x pro Wo- che subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 1000 bis 1200 mg/Tag bid			

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Be- handlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Sulkowski 2013a	<u>Gruppe A:</u> Triple-Therapie 44 Wochen: BOC-Placebo plus PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 600 bis 1400 mg/Tag bid	<u>Gruppe B:</u> Triple-Therapie 44 Wochen: BOC 800mg 4x/Tag oral plus PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhän- gig 600 bis 1400 mg/Tag bid		<u>Lead In</u> Standardtherapie 4 Wochen: PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 600 bis 1400 mg/Tag bid	
Sulkowski 2013b	<u>Gruppen TEL/P-R:</u> Triple-Therapie 12 Wochen TEL 750mg oral q8h plus PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV* oral bid	<u>Gruppen P-R:</u> Triple-Therapie 12 Wochen TEL-PBO plus PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV* oral bid			*RBV Dosis länderspezi- fisch: USA, Canada: 800mg Frankreich, Deutschland: gewichtsabhängige Dosierung 1000 – 1200mg Patienten der Kohorte B erhielten zudem zwei unter- schiedliche antiretrovirale Therapie-Regimes
bid: zweimal täglich bzw. aufgeteilt in zwei tägliche Dosen, BOC: Boceprevir, CHC: chronische Hepatitis C, DCV: Daclatavir, EP: Endpunkt, eRVR: extended rapid virologic response, FDC: Fixdosiskombination, GT: Genotyp, HCV: Hepatitis C Virus, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, INF: Interferon, LDV: Ledipasvir, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze (lower limit of quantitation), MCB: Mericitabin, PBO: Placebo, PEG2a: pegyliertes Interferon alfa-2a, PEG2b: pegyliertes Interferon alfa-2b, q8h: Einnahme alle 8 Stunden, q12h: Einnahme alle 12 Stunden, RBV: Ribavirin, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RNA: Ribonukleinsäure, RVR: rapid virologic response, SMV: Simeprevir, SOF: Sofosbuvir, SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen, TE: therapieerfahrene Patienten, TEL: Telaprevir, tid: dreimal täglich bzw. aufgeteilt in drei tägliche Dosen, TN: therapienaive Patienten, W: Wochen.					

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Studien, die nicht vergleichend dargestellt werden

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Ge- schlecht w / m n	Patienten mit Zirrhose n (%)	Patienten mit GT1 n (%)	Patienten mit GT3 n (%)	Patienten mit GT2,4,5,6 n (%)	Patienten TN/ TE n/n	Patienten IL28B- Genotyp (CC/- non CC) n/n	Patienten Viruslast (nied- rig/hoch) n/n
ELECTRON-2	51	46 (22-64)	27 / 24	8 (15,7)	0	51 (100)	0	51/0	24 / 27	15 / 36 ¹⁾
LDV/SOF 12W	25	42 (22-63)	12 / 13	3 (12,0)	0	25 (100)	0	25/0	9 / 16	9 / 16
LDV/SOF+RBV 12W	26	49 (28-64)	15 / 11	5 (19,2)	0	26 (100)	0	26/0	15 / 11	6 / 20
GS-US-337-0113	341	59 (28, 80)	199 / 142	76 (22,3)	341 (100)	0	0		165 / 176	37 / 304 ¹⁾
LDV/SOF 12W TN	83	60 (34, 80)	50 / 33	13 (15,7)	83 (100)	0	0	83 / 0	53 / 30	6 / 77
LDV/SOF + RBV 12W TN	83	59 (29, 78)	49 / 34	12 (14,5)	83 (100)	0	0	83 / 0	46 / 47	8 / 75
LDV/SOF 12W TE	88	61 (28, 75)	52 / 36	28 (31,8)	88 (100)	0	0	0 / 88	33 / 55	10 / 78
LDV/SOF + RBV 12W TE	87	59 (28, 76)	48 / 39	23 (26,4)	87 (100)	0	0	0 / 87	33 / 54	13 / 74
GS-US-337-0121	155	56 (23-77)	41/114	155 (100)	155 (100)	0	k.A./145	0/155	k.A.	k.A.
LDV/SOF 24W ²⁾	78	57 (23-77)	22/56	78 (100)	78 (100)	0	k.A./72	0/78	k.A.	k.A.
LDV/SOF + RBV 12W ³⁾	77	56 (39-74)	19/77	77 (100)	77 (100)	0	k.A./73	0/77	k.A.	k.A.
ION-2	440	57 (24-75)	153/287	88 (20,0)	440 (100)	0		0/440		50/390 ¹⁾
LDV/SOF 24W	109	58 (25-68)	35/74	22 (20,0)	109 (100)	0	16/93	0/109	49/60	16/93
LDV/SOF + RBV 24W	111	56 (28-70)	43/68	22 (19,8)	111 (100)	0	18/93	0/111	51/60	15/96
LDV/SOF 12W	109	57 (24-67)	35/74	22 (20,0)	109 (100)	0	10/99	0/109	49/60	6/103
LDV/SOF + RBV 12W	111	59 (27-75)	40/71	22 (19,8)	111 (100)	0	11/100	0/111	46/65	13/98
LONESTAR (Kohorte 2)										¹⁾
LDV/SOF 12W	19	54 (41-73)	4/15	11 (57,9)	19 (100)	0	2/17	0/19	12/7	4/15
LDV/SOF + RBV 12W	21	54 (28-67)	7/14	11 (52,4)	21 (100)	0	1/20	0/21	15/6	5/16
SOLAR-1							GT 4:			¹⁾
Prä-Tx, CPT B, 12W	27	59 (38-69)	6/21	27 (100)	27 (100)	0	0	7/20	3/24	12/15
Prä-Tx, CPT B, 24W	28	58 (35-69)	10/18	28 (100)	28 (100)	0	0	9/19	5/23	11/17

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Ge- schlecht w /m n	Patienten mit Zirrhose n (%)	Patienten mit GT1 n (%)	Patienten mit GT3 n (%)	Patienten mit GT2,4,5,6 n (%)	Patienten TN/ TE n/n	Patienten IL28B- Genotyp (CC/- non CC) n/n	Patienten Viruslast (nied- rig/hoch) n/n
Prä-Tx, CPT C, 12W	26	59 (28-71)	11/15	26 (100)	23 (88)	0	3 (12)	13/13	7/19	16/10
Prä-Tx, CPT C, 24W	27	59 (48-68)	9/8	27 (100)	27 (100)	0	0	9/18	7/20	15/12
Post-Tx, F0-F3, 12W	55	59 (40-72)	10/45	0	54 (98)	0	1 (2)	16/39	11/44	10/45
Post-Tx, F0-F3, 24W	57	58 (26-69)	10/47	0	57 (100)	0	0	9/48	10/47	11/46
Post-Tx, CPT A, 12W	26	60 (49-78)	7/19	26 (100)	26 (100)	0	0	4/22	7/19	7/19
Post-Tx, CPT A, 24W	26	62 (21-81)	3/23	26 (100)	26 (100)	0	0	1/25	1/25	0/26
Post-Tx, CPT B, 12W	26	61 (44-69)	4/22	26 (100)	26 (100)	0	0	3/23	3/23	6/20
Post-Tx, CPT B, 24W	24	61 (37-72)	3/21	24 (100)	23 (96)	0	1 (4)	5/18	5/18 ⁴⁾	8/16
Post-Tx, CPT C, 12W	5	60 (57-66)	0/5	5 (100)	4 (80)	0	1 (20)	2/3	2/3	1 / 4
Post-Tx, CPT C, 24W	4	61 (59-63)	0/4	4 (100)	3 (75)	0	0	1/3	1/3	0/4
Post-Tx, aggressives Wiederauftreten, 12W	4	62 (59-65)	0/4	4 (100)	4 (100)	0	0	0/4	0/4	1 / 3
Post-Tx, aggressives Wiederauftreten, 24W	2	58 (52-64)	0/2	2 (100)	2 (100)	0	0	1/1	0/2	0/2

1) niedrig: < 800.000 IU/ml; hoch: ≥ 800.000 IU/ml

2) Zusätzlich zur 24-wöchigen Therapie mit LDV/SOF wurde ein RBV-Placebo gegeben.

3) Der 12-wöchigen Therapie mit LDV/SOF + RBV ging eine 12-wöchige Therapie mit Placebos (gematcht zu LDV/SOF + RBV) voran. Ein Patient randomized, der in diese Gruppe randomisiert wurde, erhielt statt der zugewiesenen Therapie LDV/SOF 24W. Die Efficacy-Analyse wurde als ITT-Analyse durchgeführt, für die demografischen Daten und die Safety-Analyse wurde der Patienten entsprechend der tatsächlichen Behandlung berücksichtigt.

4) Angaben lagen nur für 28 Patienten vor.

CPT: Child-Pugh-Turcotte-Klassifikation; GT: Genotyp, LDV/SOF: Fixkombination LDV/SOF, RBV: Ribavirin, TE: therapieerfahren, TN: therapienaiv, Tx: Lebertransplantation, W: Wochen

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Studien für nicht adjustierten indirekten Vergleich bei therapie-naïven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 ohne Zirrhose

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w / m n	Patienten mit Zirrhose n (%)	Patienten mit GT1 n (%)	Patienten mit GT3 n (%)	Patienten mit GT2,4,5,6 n (%)	Patienten TN/TE n/n	Patienten IL28B-Genotyp (CC/-non CC) n/n	Patienten Viruslast (niedrig/hoch) n/n
ION-1	865	54 (18-80)	352 / 513	136 (15,7)	858 (99,2)	0	GT 42	865 / 0	256 / 609	182 / 683 ¹⁾
LDV/SOF 24W	217	55 (22-80)	78 / 139	33 (15,2)	215 (99,1)	0	(0,2)	217 / 0	52 / 165	49 / 168
LDV/SOF + RBV 24W	217	54 (24-77)	98 / 119	36 (16,6)	215 (99,1)	0	0	217 / 0	73 / 144	44 / 173
LDV/SOF 12W	214	54 (18-75)	87 / 127	34 (15,9)	211 (98,6)	0	1 (0,5)	214 / 0	55 / 159	45 / 169
LDV/SOF + RBV 12W	217	54 (18-78)	89 / 128	33 (15,2)	217 (100)	0	1 (0,5) 0	217 / 0	76 / 141	44 / 173
ION-3	647	55 (20-75)	272 / 375	0	647 (100)	0	0	647 / 0	172 / 475	123 / 524 ¹⁾
LDV/SOF 12W	216	55 (20-71)	88 / 128	0	216 (100)	0	0	216 / 0	56 / 160	44 / 172
LDV/SOF + RBV 8W	216	54 (21-71)	99 / 117	0	216 (100)	0	0	216 / 0	60 / 156	45 / 171
LDV/SOF 8W	215	55 (22-75)	85 / 130	0	215 (100)	0	0	215 / 0	56 / 159	34 / 181
LONESTAR (Kohorte 1)										¹⁾
LDV/SOF 8W	20	49 (24-64)	6 / 14	0	20 (100)	0	0	20 / 0	4 / 16	9 / 11
LDV/SOF + RBV 8W	21	52 (32-72)	9 / 12	0	21 (100)	0	0	21 / 0	7 / 14	7 / 14
LDV/SOF 12W	19	47 (21-61)	8 / 11	0	19 (100)	0	0	19 / 0	1 / 18	7 / 12
ADVANCE	1088		452/636	68 (6,2)	1088 (100)	0	0	1088 / 0	k.A.	249/839 ¹⁾
TEL/PEG2a/RBV 12W	8	49 (19-69)	149/214	21 (7,1)	363 (100)	0	0	363 / 0	k.A.	82/281
TEL/PEG2a/RBV 8W	363	49 (19-68)	153/211	26 (5,8)	364 (100)	0	0	364 / 0	k.A.	85/279
PBO/PEG2a/RBV 12W	364 361	49 (18-69)	150/211	21 (5,8)	361 (100)	0	0	361 / 0	k.A.	82/279
ILLUMINATE										¹⁾
Randomly T12PR24	162	51 (22-70)	58/104	18 (11)	162 (100)	0 (0)	0 (0)	162/0	k.A.	38/124
T12PR48	160	50 (19-67)	63/97	12 (8)	160 (100)	0 (0)	0 (0)	160/0	k.A.	34/126

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Ge- schlecht w /m n	Patienten mit Zirrhose n (%)	Patienten mit GT1 n (%)	Patienten mit GT3 n (%)	Patienten mit GT2,4,5,6 n (%)	Patienten TN/ TE n/n	Patienten IL28B- Genotyp (CC/- non CC) n/n	Patienten Viruslast (nied- rig/hoch) n/n
Nonrandomly T12PR48	118	51 (20-63)	48/70	12 (10)	118 (100)	0 (0)	0 (0)	118/0	k.A.	10/108
Other	100	52 (21-66)	46/54	19 (19)	100 (100)	0 (0)	0 (0)	100/0	k.A.	13/87
Manns 2014	322	51 (18-72)	k.A./191	0	322 (100)	0	0	322/0	k.A./242	k.A./249 ¹⁾
MK100 + PR	66	49 (18-65)	k.A./41	0	66 (100)	0	0	66/0	k.A./49	k.A./49
MK200 + PR	68	50 (18-71)	k.A./36	0	68 (100)	0	0	68/0	k.A./49	k.A./50
MK400 + PR	67	49 (20-68)	k.A./40	0	67 (100)	0	0	67/0	k.A./50	k.A./50
MK800 + PR	65	54 (21-72)	k.A./37	0	65 (100)	0	0	65/0	k.A./47	k.A./51
BOC + PR	66	52 (20-65)	k.A./37	0	66 (100)	0	0	66/0	k.A./47	k.A./49
Marcellin 2011										¹⁾
q8h alfa-2a	40	47 (23-63)	20/20	1 (2,5)	40 (100)	0	0	40/0	k.A.	10/30
q8h alfa-2b	42	46 (20-65)	22/20	1 (2,4)	42 (100)	0	0	42/0	k.A.	8/34
q12h alfa-2a	40	40 (22-61)	19/21	0	40 (100)	0	0	40/0	k.A.	7/33
q12h alfa-2b	39	49 (19-63)	20/19	2 (5,1)	39 (100)	0	0	39/0	k.A.	5/34
OPTIMIZE		MW (SD)								¹⁾
q12 TEL	369	48 (11)	160/209	54 (15)	369 (100)	0 (0)	0 (0)	369/0	105/264	57/312
q8 TEL	371	48 (11)	36/235	49 (13)	371 (100)	0 (0)	0 (0)	371/0	106/265	54/317
SPRINT-2										¹⁾
PEG2b/RBV 48W	363	50 (18-75)	157/206	13 (4)	363 (100)	0	0	363/0	k.A.	55/308
BOC/PEG2b/RB Response-gesteuert	368	51 (21-76)	139/229	16 (4)	368 (100)	0	0	368/0	k.A.	54/314
BOC/PEG2b/RBV 48W	366	50 (21-67)	145/221	24 (7)	366 (100)	0	0	366/0	k.A.	53/313
1 niedrig: < 800.000 IU/ml; hoch: ≥ 800.000 IU/ml BOC: Boceprevir, DCV: Daclatasvir, GT: Genotyp, LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, MK: MK-5172, PBO: Placebo, PEG2a bzw. PEG2b: Peginterferon alfa-2a bzw. 2b, PR bzw. P/R: Peginterferon/Ribavirin, PRB: Peginterferon/Ribavirin/Boceprevir, q8 bzw. q12: 8- bzw. 12-stündlich, RGT: Response-gesteuert, RBV: Ribavirin, SMV: Simeprevir, T/TEL: Telaprevir, W: Wochen										

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Studien für nicht adjustierten indirekten Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 mit Zirrhose

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Ge- schlecht w / m n	Patienten mit Zirrhose n (%)	Patienten mit GT1 n (%)	Patienten mit GT3 n (%)	Patienten mit GT2,4,5,6 n (%)	Patienten the- rapie-naiv v/ thera- pieerfah- ren n/n	Patienten IL28B- Genotyp (CC/- non CC) n/n	Patienten Viruslast (nied- rig/hoch) n/n
ION-1	865	54 (18-80)	352 / 513	136 (15,7)	858 (99,2)	0	GT 4 2 (0,2)	865/0	256 / 609	1) 182 / 683
LDV/SOF 24W	217	55 (22-80)	78 / 139	33 (15,2)	215 (99,1)	0	0	217/0	52 / 165	49 / 168
LDV/SOF + RBV 24W	217	54 (24-77)	98 / 119	36 (16,6)	215 (99,1)	0	1 (0,5)	217/0	73 / 144	44 / 173
LDV/SOF 12W	214	54 (18-75)	87 / 127	34 (15,9)	211 (98,6)	0	1 (0,5)	214/0	55 / 159	45 / 169
LDV/SOF + RBV 12W	217	54 (18-78)	89 / 128	33 (15,2)	217 (100)	0	0	217/0	76 / 141	44 / 173
ADVANCE	1088		452/636	68 (6,2)	1088 (100)	0	0	1088/0	k.A.	249/839 ¹⁾
TEL/PEG2a/RBV 12W	8	49 (19-69)	149/214	21 (7,1)	363 (100)	0	0	363/0	k.A.	82/281
TEL/PEG2a/RBV 8W	363	49 (19-68)	153/211	26 (5,8)	364 (100)	0	0	364/0	k.A.	85/279
PBO/PEG2a/RBV 12W	364	49 (18-69)	150/211	21 (5,8)	361 (100)	0	0	361/0	k.A.	82/279
Bronowicki 2014		(MW)					GT 4			
ASV + PEG/RBV	177	47,6	k.A./111	16 (9,0)	159 (89,8)	0	18 (10,2)	177/0	46/125 ²⁾	k.A.
PBO + PEG/RBV	61	48,0	k.A./42	9 (14,8)	54 (88,5)	0	7 (11,5)	61/0	20/39 ³⁾	k.A.
COMMAND-1			(%)				GT 4			1)
DCV20 + PR	159	51 (22-70)	k.A./67,3	13 (8,2)	147 (92,5)	0	12 (7,5)	159/0	53/99 ⁵⁾	k.A./133
DCV60 + PR	158	50 (18-67)	k.A./65,2	8 (5,1)	145 (91,8) ⁴⁾	0	13 (8,2) ⁴⁾	158/0	44/104 ⁶⁾	k.A./123
PBO + PR	78	51 (25-66)	k.A. 70,5	8 (10,3)	72 (92,3)	0	6 (7,7)	78/0	23/49 ⁷⁾	k.A./61

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w /m n	Patienten mit Zirrhose n (%)	Patienten mit GT1 n (%)	Patienten mit GT3 n (%)	Patienten mit GT2,4,5,6 n (%)	Patienten the- rapienai v/ thera- pieerfah- ren n/n	Patienten IL28B- Genotyp (CC/- non CC) n/n	Patienten Viruslast (nied- rig/hoch) n/n
JUMP-C		MW (SD)					GT4			¹⁾
PEG/RBV + MCB	81	49,7 (10,4)	30/51	21 (25,9)	76 (93,8)	0	5 (6,2)	81 / 0	18/25	11/70
PEG/RBV	85	48,2 (9,8)	18/67	23 (27,1)	85 (100)	0	0	85 / 0	34/37	12/71
PROPEL										¹⁾
P/R + MCB500 12W	80	47 (18-62)	35/45	17 (21)	72 (90)	0	8 (10)	80 / 0	15/34	13/67
P/R + MCB1000 8W	81	47 (23-62)	33/48	18 (22)	77 (95)	0	4 (5)	81 / 0	12/37	18/63
P/R + MCB1000 12W	82	47 (21-65)	24/58	18 (22)	76 (93)	0	6 (7)	82 / 0	13/33	9/73
RGT	81	48 (23-60)	28/53	23 (28)	78 (96)	0	3 (4)	81 / 0	11/44	13/68
P/R + MCB1000 12W	84	48 (22-65)	33/51	19 (23)	77 (92)	0	7 (8)	84 / 0	12/34	18/66
QUEST-1										¹⁾
SMV + PR	264	48 (39-54)	116/k.A.	31 (12)	116	0	0	264/0	77/187	k.A./218
PBO + PR	130	48 (36-54)	56/k.A.	17 (13)	56	0	0	130/0	37/93	k.A./96
QUEST-2							(andere als GT1)			¹⁾
SMV + PR	257	46 (18-73)	117/k.A.	17 (7)	255 (99%)	k.A.	2 (<1)	257/0	75/182	k.A./199
PBO + PR	134	47 (18-73)	57/k.A.	15 (11)	131 (99%) ₈₎	k.A.	2 (2)	134/0	42/92	k.A./98
SPRINT-1		MW (SD)								¹⁾
Part 1										⁹⁾
PR48	104	48,3 (6,9)	34/70	8 (8)	104 (100)	0	0	104	k.A.	k.A./94
PR4/PRB24	103	47,7 (7,4)	52/51	7 (7)	103 (100)	0	0	103	k.A.	k.A./90
PR4/PRB44	103	47,6 (8,3)	45/58	6 (6)	103 (100)	0	0	103	k.A.	k.A./93
PRB28	107	46,4 (8,0)	44/63	7 (7)	107 (100)	0	0	107	k.A.	k.A./98

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Ge- schlecht w /m n	Patienten mit Zirrhose n (%)	Patienten mit GT1 n (%)	Patienten mit GT3 n (%)	Patienten mit GT2,4,5,6 n (%)	Patienten the- rapienai v/ thera- pieerfah- ren n/n	Patienten IL28B- Genotyp (CC/- non CC) n/n	Patienten Viruslast (nied- rig/hoch) n/n
PRB48	103	46,7 (8,8)	40/63	9 (9)	103 (100)	0	0	103	k.A.	k.A./94
Part 2										
PRB48	16	50,3 (8,5)	7/9	0	16 (100)	0	0	16	k.A.	k.A./13
Low Dose PRB48	59	48,7 (5,8)	18/41	4 (7)	59 (100)	0	0	59	k.A.	k.A./49
SPRINT-2										1)
PEG2b/RBV 48W	363	50 (18-75)	157/206	13 (4)	363 (100)	0	0	363 / 0	k.A.	55/308
BOC/PEG2b/RBV RGT	368	51 (21-76)	139/229	16 (4)	368 (100)	0	0	368 / 0	k.A.	54/314
BOC/PEG2b/RBV 48W	366	50 (21-67)	145/221	24 (7)	366 (100)	0	0	366 / 0	k.A.	53/313

1) niedrig: < 800.000 IU/ml; hoch: ≥ 800.000 IU/ml

2) für 6 Patienten keine Angabe

3) für 2 Patienten keine Angabe

4) Ein Patient mit GT 4-Infektion wurde fälschlich als GT 1-Patient randomisiert

5) für 7 Patienten keine Angabe

6) für 10 Patienten keine Angabe

7) für 6 Patienten keine Angabe

8) für einen Patienten der Placebo-Gruppe keine Angabe

9) niedrig: < 600.000 IU/ml; hoch: ≥ 600.000 IU/ml

ASV: Asunaprevir, BOC: Boceprevir, DCV: Daclatasvir, GT: Genotyp, LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir, MCB: Mericitabin, MK: MK-5172, PBO: Placebo, P/R: Peginterferon/Ribavirin, PRB: Peginterferon/Ribavirin/Boceprevir, PEG2a bzw. PEG2b: Peginterferon alfa-2a bzw. 2b, q8 bzw. q12: 8- bzw. 12-stündlich, RGT: Response-gesteuert, RBV: Ribavirin, SMV: Simeprevir, TEL: Telaprevir, W: Wochen

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Studien für nicht adjustierten indirekten Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT1

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Ge- schlecht w / m n	Patienten mit Zirrhose n (%)	Patienten mit GT1 n (%)	Patienten mit anderen GT n (%)	Patienten IL28B- Genotyp (CC/-non CC) n/n	Patienten TN/TE n/n	Status Vorbe- handlung (Non- Response/ Relapse) n/n	Patienten Viruslast (nied- rig/hoch) n/n
ELECTRON (Part 6)										2)
LDV/SOF 12W	10	60 (54-68)	0/10	10 (100)	10 (100)	0	4/6	10/0	10/0	2/8
LDV/SOF + RBV 12W	9	57 (46-64)	8/1	9 (100)	9 (100)	0	2/7	9/0	9/0	3/6
ION-2	440	57 (24-75)	153/287	88 (20,0)	440 (100)	0		0/440		50/390 ¹⁾
LDV/SOF 24W	109	58 (25-68)	35/74	22 (20,0)	109 (100)	0	16/93	0/109	49/60	16/93
LDV/SOF + RBV 24W	111	56 (28-70)	43/68	22 (19,8)	111 (100)	0	18/93	0/111	51/60	15/96
LDV/SOF 12W	109	57 (24-67)	35/74	22 (20,0)	109 (100)	0	10/99	0/109	49/60	6/103
LDV/SOF + RBV 12W	111	59 (27-75)	40/71	22 (19,8)	111 (100)	0	11/100	0/111	46/65	13/98
GS-US-337-0121	155	56 (23-77)	41/114	155 (100)	155 (100)	0	10/145	0/155	k.A.	k.A.
LDV/SOF 24W ⁵⁾	78	57 (23-77)	22/56	78 (100)	78 (100)	0	6/72	0/78	k.A.	k.A.
LDV/SOF + RBV 12W ⁶⁾	77	56 (39-74)	19/77	77 (100)	77 (100)	0	4/73	0/77	k.A.	k.A.
LONESTAR (Kohorte 2)										1)
LDV/SOF 12W	19	54 (41-73)	4/15	11 (57,9)	19 (100)	0	2/17	0/19	12/7	4/15
LDV/SOF + RBV 12W	21	54 (28-67)	7/14	11 (52,4)	21 (100)	0	1/20	0/21	15/6	5/16
ATTAIN		MW (SD)					CC/CT+T T ³⁾			1)
SMV + PR	379	49,3 (10,26)	136/243	88 (23,2)	379	0	15/346	0/379	379/0	44/335
TEL + PR	384	49,6 (10,95)	161/223	75 (19,5)	384	0	18/349	0/384	384/0	50/334
Flamm 2013		MW					4)			1)
P/R	67	53,5	k.A./43	9 (13)	67 (100)	k.A.	10/44	0/67	20/47	k.A./54
BOC/P/R	134	52,0	k.A./97	24 (18)	134 (100)	k.A.	19/76	0/134	36/98	k.A./75

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w /m n	Patienten mit Zirrhose n (%)	Patienten mit GT1 n (%)	Patienten mit anderen GT n (%)	Patienten IL28B-Genotyp (CC/-non CC) n/n	Patienten TN/TE n/n	Status Vorbehandlung (Non-Response/Relapse) n/n	Patienten Viruslast (niedrig/hoch) n/n
REALIZE		MW (Range)								1)
T12PR48	266	51 (23-69)	k.A./183	72 (27)	266	0	k.A.	0/266	121/145	k.A./238
Lead-in T12PR48	264	51 (24-70)	k.A./186	67 (25)	264	0	k.A.	0/264	123/141	k.A./234
PR48	132	50 (21-69)	k.A./88	30 (23)	132	0	k.A.	0/132	64/68	k.A./114
RESPOND-2		MW								1)
PR	80	52,9	k.A./58	10 (12)	80	0	k.A.	0/80	29/51	k.A./65
PR/BOC RGT	162	52,9	k.A./98	17 (10)	162	0	k.A.	0/162	57/105	k.A./147
PR/BOC44	161	52,3	k.A./112	22 (14)	161	0	k.A.	0/161	58/103	k.A./141

1) niedrig: < 800.000 IU/ml; hoch: ≥ 800.000 IU/ml

2) niedrig: < 600.000 IU/ml; hoch: ≥ 600.000 IU/ml

3) Angaben zu n wie in der Quelle. Die Angaben in der Quelle in Prozent ergeben in Summe 100%: SMV + PR: CC 4,2%, übrige Genotypen 95,8%; TEL + PR: CC 4,9%, übrige Genotypen 85,1%

4) Angaben lagen nur für einen Teil der Patienten vor

5) Zusätzlich zur 24-wöchigen Therapie mit LDV/SOF wurde ein RBV-Placebo gegeben.

6) Der 12-wöchigen Therapie mit LDV/SOF + RBV ging eine 12-wöchige Therapie mit Placebos (gematcht zu LDV/SOF + RBV) voran. Ein Patient randomized, der in diese Gruppe randomisiert wurde, erhielt statt der zugewiesenen Therapie LDV/SOF 24W. Die Efficacy-Analyse wurde als ITT-Analyse durchgeführt, für die demografischen Daten und die Safety-Analyse wurde der Patienten entsprechend der tatsächlichen Behandlung berücksichtigt.

BOC: Boceprevir, GT: Genotyp, LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir, PEG/RBV bzw. PR: Peginterferon/Ribavirin, RBV: Ribavirin, RGT: Response-gesteuert, SMV: Simeprevir, T bzw. TEL: Telaprevir, TE: therapieerfahrene Patienten, TN: therapienaive Patienten, W: Wochen

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Studien für nicht adjustierten indirekten Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 und HIV-Koinfektion

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w / m n	Patienten mit Zirrhose n (%)	Patienten mit GT1 n (%)	Patienten mit GT3 n (%)	Patienten mit GT2,4,5,6 n (%)	Patienten TN/TE n/n	Patienten IL28B- Genotyp (CC/- non CC) n/n	Patienten Viruslast (niedrig/hoch) n/n
ERADICATE										2)
ARV naiv	13	59 (54-62)	k.A. / 7	5 (38) ¹	13 (100)	0	0	13 / 0	k.A.	6 / 7
ARV	37	58 (51-63)	k.A. / 30	8 (22)	37 (100)	0	0	37 / 0	k.A.	17 / 20
Laguno 2004		MW								2)
PEG + RBV	52	40	37%/63%	k.A.	k.A. (55)	k.A. (33)	k.A. (12)	52/0	k.A.	53%/47%
INF + RBV	43	40	26%/74%	k.A.	k.A. (43)	k.A. (33)	k.A. (22)	43/0	k.A.	38%/62%
Laguno 2009		MW (SD)								2)
PEG2b	86	40,0 (5,0)	18/68	k.A.	32 (39,5)	31 (38,3)	18 (20,9)	86/0	k.A.	38/48
PEG2a	96	40,6 (5,4)	32/64	k.A.	47 (50,5)	28 (30,1)	18 (18,8)	96/0	k.A.	46/50
Rodriguez 2012		MW (SD)								2)
RBV 800	135	45,2 (8,4)	29/106	16 (12)	135 (100)	0	0	135/0	k.A.	29/106
RBV 1000/1200	275	45,5 (8,2)	51/224	30 (11)	275 (100)	0	0	275/0	k.A.	52/223
Sulkowski 2013a		MW (SD)								2)
PR	34	45,1 (9,8)	12/22	1 (3)	34 (100)	0	0	34/0	6/28	4/30
PRB	64	42,9 (8,3)	20/46	2 (3)	63 (99)	0	1 (1) ^c	64/0	16/48	8/56
Sulkowski 2013b										2)
TEL/PR	38	46 (31-59)	k.A./35	2 (5,2)	38 (100)	0	0	38/0	k.A.	k.A./32
PR	22	44 (26-65)	k.A./18	0	22 (100)	0	0	22/0	k.A.	k.A./19
1) Bridging-Fibrose und Fibrose nach Knodell HAI-Score zusammengefasst										
2) niedrig: < 800.000 IU/ml; hoch: ≥ 800.000 IU/ml										
ARV: antiretrovirale Therapie, CC: Zirrhose, GT: Genotyp, INF: Interferon, PEG2a bzw. PEG2b: Peginterferon alfa-2a bzw. 2b, PRB bzw. PR: Peginterferon/Ribavirin, RBV: Ribavirin, TE: therapieerfahren, TN: therapie-naiv, TEL: Telaprevir,										

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.

Randomisierte Studie des pharmazeutischen Unternehmers bei Patienten mit dekompenzierter Zirrhose

Bei der noch laufenden Studie SOLAR-1 handelt es sich um eine randomisierte Studie, die bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung durchgeführt wurde. Bei den Patienten musste eine CHC durch GT 1 oder GT 4 diagnostiziert worden sein. In die Kohorte A (ca. 100 Patienten) wurden Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose eingeschlossen, die entweder bereits auf Warteliste für eine Transplantation waren oder noch nicht. Kohorte B (ca. 300 Patienten) umfasste Patienten nach Transplantation. Jede Kohorte bestand aus Gruppen von etwa 50 Patienten entsprechend dem Fortschritt der Lebererkrankung. In jeder einzelnen der insgesamt 7 Gruppen wurden die Patienten randomisiert der Behandlung mit der FDC LDV/SOF + RBV für entweder 12 oder 24 Wochen zugeteilt. Die Behandlung erfolgte offen. Zur Kohorte A gehörten die Gruppen 1 (Child-Pugh Klasse B; 7-9) und 2 (Child-Pugh Klasse C, 10-12), zur Kohorte B waren die Gruppen 3 (Fibrosegrad F0-F3 ohne Anzeichen von Dekompensation), 4 (Child-Pugh Klasse A, 5-6), 5 (Child-Pugh Klasse B, 7-9), 6 (Child-Pugh Klasse C, 10-12) und 7 (aggressives Wiederauftreten der Erkrankung nach Transplantation mit Cholestase) geplant. Für Gruppe 7 liegen bisher keine Angaben vor. Primäre Endpunkte der Studie waren SVR12 sowie die Beurteilung der Arzneimittelsicherheit und der Verträglichkeit. Als sekundärer patientenrelevanter Endpunkt wurden das SVR24 untersucht.

Randomisierte Studie des pharmazeutischen Unternehmers bei japanischen Patienten

Entsprechend den Angaben im Abschnitt 4.2.3 wurden Studien mit asiatischen Patienten aus verschiedenen Gründen ausgeschlossen. Es liegen Ergebnisse aus dem Interimsreport der Studie GS-US-337-0113 des pharmazeutischen Unternehmers vor, an der ausschließlich japanische Patienten teilnahmen. Obwohl die Studie GS-US-337-0113 als nicht relevant für den deutschen Versorgungskontext angesehen wird, werden die Ergebnisse dieser Studie zu den Endpunkten SVR und UE nachfolgend der Vollständigkeit halber dargestellt, doch wird die Studie nicht in die nicht adjustierten ITC mit einbezogen. Für dieses Vorgehen sind verschiedene Gründe relevant. Wie bereits ausgeführt, wird bei japanischen Patienten RBV – wegen des im Mittel niedrigeren Körpergewichts von Japanern, regelmäßig niedriger dosiert als in den entsprechenden deutschen Fachinformationen angegeben (in der Studie GS-US-337-0113 lag der mediane BMI bei 22,9; in den Studien ION-1, ION-2, ION-3 und Lonestar dagegen bei 25,9, 27,5, 27,2 bzw. 29,8). In japanischen Patientenpopulationen findet sich bei Patienten mit CHC durch den GT 1 nahezu ausschließlich der GT 1b (96,8% der Patienten der Studie GS-US-337-0113). Das mediane Alter der Patienten in der Studie GS-US-337-0113 war höher als in den übrigen Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit GT 1-Patienten (siehe Tabelle 4-40 bis Tabelle 4-43). Der Anteil von Frauen war in der Studie GS-US-337-0113

sehr viel höher als üblicherweise in Studien mit CHC-Patienten mit GT 1-Infektion (siehe Tabelle 4-40 bis Tabelle 4-43). Der Anteil der Patienten mit hoher HCV-Viruslast war ebenfalls in der Studie GS-US-337-0113 vergleichsweise hoch. Wie bereits ausgeführt, ist bekannt, dass die Ansprechrate auf eine antivirale, gegen das HCV gerichtete Therapie bei japanischen Patienten höher ist als bei kaukasischen (2). Zu erwähnen ist außerdem, dass die Studie nur in japanischen Studienzentren, also ausschließlich im japanischen Versorgungskontext durchgeführt wurde.

Die Studie **GS-US-337-0113** ist eine randomisierte Studie, die in Japan durchgeführt wurde und in die therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 eingeschlossen wurden. Patienten mit Zirrhose konnten in die Studie eingeschlossen werden. Die therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten wurden jeweils getrennt randomisiert. Nach Randomisierung auf jeweils einen der beiden Behandlungsarme erfolgte die Behandlung offen über 12 Wochen entweder allein mit der FDC LDV/SOF oder mit der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV. Primäre Endpunkte der Studie waren SVR12 sowie die Beurteilung der Arzneimittelsicherheit und der Verträglichkeit. Als sekundäre patientenrelevante Endpunkte wurden das SVR24 untersucht und der Einfluss der Behandlung auf die Lebensqualität.

Informationen zum Endpunkt SVR für therapieerfahrene Patienten mit vorherigem Versagen einer PI-basierten Triple-Therapie

In den Studien mit therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 1 wurden teilweise oder ausschließlich Patienten mit vorherigem Versagen einer PI-basierten Triple-Therapie untersucht. Für diese Patienten ist die Vergleichstherapie PI/PEG/RBV keine Therapieoption, wie an anderer Stelle des Dossiers ausgeführt ist. In den nicht adjustierten indirekten Vergleichen werden diese Patienten dennoch berücksichtigt. Um die Ergebnisse für diese Patienten zusätzlich hervorzuheben, werden die Ergebnisse zu SVR ergänzend nicht vergleichend dargestellt. Dabei werden folgende Studien berücksichtigt:

- GS-US-337-0121
- ION-2
- LONESTAR

Eine kurze Beschreibung dieser Studien findet sich unten unter der Zwischenüberschrift „Studien für die Durchführung nicht adjustierter indirekter Vergleiche“.

Informationen zum Endpunkt SVR aus der Studie ELECTRON-2 (Patienten mit CHC durch GT 3)

Die Zulassung für die FDC LDV/SOF sieht vor, dass Patienten mit CHC durch GT 3 über 24 Wochen mit der Kombination aus der FDC LDV/SOF und RBV behandelt werden können. Die Angaben in der Fachinformation beziehen sich auf Patienten mit Zirrhose und/oder therapieerfahrene Patienten. Grundlage der Zulassung war die Studie ELECTRON-2 in der die

FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV über 12 Wochen eingesetzt wurde. Die Zulassungsbehörde hat die Zulassung über eine 24-wöchige Therapie erteilt, obwohl nur Daten für eine 12-wöchige Anwendung vorliegen.

Der Vollständigkeit halber werden die Ergebnisse zu SVR und UE für die 12-wöchige Anwendung der FDC LDV/SOF mit RBV aus der Studie ELECTRON-2 nicht vergleichend dargestellt.

Die Studie **ELECTRON-2** ist eine randomisierte, offene Studie der Phase 2, die mit 3 Patientenkohorten durchgeführt wurde. Relevant für die Betrachtung der FDC LDV/SOF im vorliegenden Dossier sind die Gruppen 3 und 4 der Kohorte 2. Eingeschlossen werden konnten Patienten mit CHC durch GT3 ohne vorherige Therapieerfahrung mit Interferon oder RBV. Die Patienten wurden in einem der beiden Behandlungsarme randomisiert und erhielten über 12 Wochen entweder die FDC LDV/SOF oder die FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV. Primäre Endpunkte der Studie waren die Bestimmung des Anteils von Patienten mit SVR12 und die Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit der in der Studie eingesetzten Arzneimittel. Als ein patientenrelevanter sekundärer Endpunkt sollte der Anteil von Patienten mit SVR24 bestimmt werden.

Randomisierte Studien zum Vergleich der FDC LDV/SOF vs. der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV

Direkt vergleichende Studien der FDC LDV/SOF mit der jeweiligen Vergleichstherapie für die in diesem Dossier betrachteten Patientengruppen konnten nicht identifiziert werden. In allen eingeschlossenen Studien mit der FDC LDV/SOF bei Patienten mit CHC durch GT1 wurde jedoch neben der zulassungskonformen Therapie mit der FDC LDV/SOF im randomisierten Design eine entsprechende Therapie mit der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV geprüft. Alle Therapieregime der Vergleichstherapie für Patienten mit CHC durch GT1 enthalten als eine Komponente RBV (PI/PEG/RBV bzw. PEG/RBV). D.h., es kann für die Endpunkte UE und Lebensqualität zumindest ein direkter Vergleich in Bezug auf die RBV-Komponente durchgeführt werden. Dazu werden die folgenden Studien berücksichtigt:

- ION-1
- ION-2
- ION-3
- LONESTAR

Eine kurze Beschreibung dieser Studien findet sich unten unter der Zwischenüberschrift „Studien für die Durchführung nicht adjustierter indirekter Vergleiche“.

Studien für die Durchführung nicht adjustierter indirekter Vergleiche

Zur Darstellung des Zusatznutzens der FDC LDV/SOF gegenüber der jeweiligen ZVT werden nicht adjustierte ITCs dargestellt, da keine Studien vorliegen, die im direkten Vergleich mit der ZVT durchgeführt wurden.

Bereits im Rahmen der Zulassung von Sofosbuvir als Monopräparat wurde in Absprache mit den Zulassungsbehörden mittels der Ergebnisse aus den Studien mit Sofosbuvir ein historischer Vergleich durchgeführt, der in Studien den aktiven Kontrollarm ersetzt, um allen eingeschlossenen Studienpatienten Zugang zu einer innovativen Substanz zu gewährleisten. Mit der Zulassung der FDC LDV/SOF kann nun für alle Patienten ausschließlich ein Interferon-freies Therapieregime angeboten werden. In Abstimmung mit den Zulassungsbehörden wurde in den zulassungsrelevanten Studien für die FDC LDV/SOF auf Interferon-basierte Kontrollarme verzichtet, da dies erfahrungsgemäß zu erheblichen Schwierigkeiten bei der Rekrutierung von Patienten führt. Das Vorgehen des pU steht in Einklang mit den EMA-Guidelines für HCV (188, 189). Darin ist vorgesehen, dass auf ein vergleichendes Studiendesign verzichtet werden kann, wenn ein dramatischer Effekt vorliegt. Für die klinische Prüfung von direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) zur Behandlung der CHC stellt die FDA in ihrer „Guidance for Industry, Chronic Hepatitis C Infection: Developing Direct Acting Antiviral Drugs“ fest, dass einarmige Studien mit historischen Kontrollen akzeptabel sind. Die FDA erachtet einarmige Studien mit historischen Kontrollen sowohl für Interferon-freie als auch für Interferon-haltige DAA-Regime als mögliche Option für das Studiendesign (190).

Auch die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) erkennt Interferon-freie Behandlungsregime mit DAA zur Behandlung der CHC an. Diese Bewertung erfolgt in Übereinstimmung mit der Position der FDA. Die AkdÄ nennt in Ihrer Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir folgende Gründe, warum einarmige Studien mit historischen Kontrollen akzeptabel und adäquat sein können (191):

- Patienten mit CHC sind bei der Möglichkeit einer Interferon-freie Therapie zunehmend nicht bereit, sich in den Kontrollarm mit Interferon randomisieren zu lassen.
- Die mit der ZVT für die unterschiedlichen Patientengruppen erreichbaren SVR-Raten sind durch zahlreiche methodisch hochwertige Studien gut belegt.
- Es liegen bereits für viele Patientengruppen ausreichende Studiendaten vor, die erwarten lassen, dass Therapieergebnisse mit DAA (SVR-Raten) deutlich besser als die der ZVT sein werden.

Aus diesen Gründen hat die AkdÄ die Nutzung von unkontrollierten Studien mit historischen Kontrollen im Rahmen ihrer Stellungnahme zur frühen Nutzenbewertung von Sofosbuvir zur Behandlung der CHC mit Interferon-freien Regimen akzeptiert.

Grundlage für die nicht adjustierten ITCs bilden die randomisierten FDC-Studien des pU ELECTRON (Part 6), ION-1, ION-2, ION-3, GS-US-337-0121 und LONESTAR sowie die vom US-amerikanischen National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) initiierte einarmige Studie ERADICATE bei Patienten mit HIV-Ko-Infektion. Den Patientenkol-

lektiven und definierten Patientensubgruppen (bspw. bestimmten Genotypen) dieser Studien werden die entsprechenden Patienten aus gematchten historischen Studien gegenübergestellt (siehe Beginn des Abschnitts 4.3.2.3 und 4.5.2).

Entsprechend der in 4.2.1 definierten Fragestellung wurden die in Tabelle 4-45 gegenübergestellten Studien mit der FDC LDV/SOF und historische Vergleichsstudien identifiziert.

Tabelle 4-45: Nicht adjustierte indirekte Vergleiche

Fragestellung	Studien mit FDC Ledipasvir/Sofosbuvir	Historische Vergleichsstudien
Therapienaive Patienten mit CHC durch GT1: FDC LDV/SOF 8/12W vs. PI/PEG/RBV (RGT)	ION-1 ION-3 LONESTAR	ADVANCE ILLUMINATE Manns 2014 Marcellin 2011 OPTIMIZE SPRINT-2
Therapienaive Patienten mit CHC durch GT1 und einer Zirrhose: FDC LDV/SOF 12/24W vs. PEG/RBV 48W	ION-1	ADVANCE Bronowicki 2014 COMMAND-1 JUMP-C PROPEL QUEST-1 QUEST-2 SPRINT-1 SPRINT-2
Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT1: FDC LDV/SOF 12W/24W vs. PI/PEG/RBV	ELECTRON (Part 6) GS-US-337-0121 ION-2 LONESTAR	ATTAIN Flamm 2013 REALIZE RESPOND-2
Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion: FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV 48W	ERADICATE	Laguno 2004 Laguno 2009 Rodriguez-Torres 2012 Sulkowski 2013a Sulkowski 2013b
CHC: chronische Hepatitis C, FDC: Fixdosiskombination, GT: Genotyp, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, LDV: Ledipasvir, PI: Proteasehemmer PEG: Peginterferon alfa, RBV: Ribavirin, RGT: Response-gesteuerte Therapie, SOF: Sofosbuvir, W: Woche,		

Kurze Beschreibung der Studien, die in nicht adjustierten ITCs berücksichtigt wurden

Im Folgenden werden die für die jeweiligen nicht adjustierten ITCs berücksichtigten Studien beschrieben. Dabei werden die historischen Studien nur kurz hinsichtlich der relevanten Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede bzgl. berücksichtigter Patienten, der untersuchten Therapieregime sowie berichteten Endpunkte zusammenfassend dargestellt.

Für alle Studien sind detaillierte Angaben im Anhang 4-E zu finden. Zu den Studien mit der FDC LDV/SOF sowie ggf. weiteren historischen Studien mit Sofosbuvir-basierten Regimen, die vom pU durchgeführt wurden, finden sich außerdem Details in den Studienprotokollen im Modul 5. Zu allen historischen Studien, die nicht vom pU durchgeführt wurden, können außerdem weitere Details den herangezogenen Publikationen entnommen werden, die im Modul 5 abgelegt sind.

Neben der Beschreibung der einzelnen Studien werden die Unterschiede zwischen den für die nicht adjustierten ITCs relevanten Studienarmen dargestellt und im Hinblick auf mögliche Verzerrungen in den nicht adjustierten ITCs diskutiert.

Nicht adjustierte ITCs – therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose):

Mit Hilfe der nachfolgend beschriebenen Studien soll der Zusatznutzen bei Patienten mit CHC durch GT1 ohne Zirrhose beurteilt werden. Die berücksichtigten Studienarme schließen teilweise Patienten mit Zirrhose ein. Der Anteil dieser Patienten liegt jedoch maximal bei 15% und unter den Studien mit der Vergleichstherapie ist nur eine Studie mit einem Anteil von Zirrhosepatienten über 10% (siehe Tabelle 4-46). Daher wird auf eine Trennung der Ergebnisse nach Zirrhosestatus verzichtet. Zudem liegen Ergebnisse nach Zirrhosestatus nur für den Endpunkt SVR nur teilweise, für den Endpunkt UE gar nicht vor.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, der FDC LDV/SOF:

Bei der Studie **ION-1** handelt es sich um eine randomisierte Studie der Phase 3, in die therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 eingeschlossen wurden, einschließlich Patienten mit einer Zirrhose. Die Patienten wurden randomisiert auf die vier Studienarme verteilt; die Behandlung erfolgte offen. In einem der Studienarme erfolgte die zulassungskonforme Behandlung mit der FDC LDV/SOF über 12 Wochen bzw. 24 Wochen. Außerdem wurde in der Studie geprüft die Anwendung der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV über 12 bzw. 24 Wochen. Der Einschluss der Patienten und die Randomisierung erfolgten in zwei Phasen (Part A und Part B). Es wurden zunächst rund 200 Patienten eingeschlossen und randomisiert auf die vier Behandlungsarme verteilt. Nachdem alle diese Patienten die vierte Woche nach Behandlung erreicht hatten, wurde eine „Interim Futility Analyse“ von einem externen Statistikteam durchgeführt. Ziel dieser Analyse war es, die Studie ggf. abubrechen, wenn die „conditional power“ der Studie unter 5% gelegen hätte, d.h., die Wahrscheinlichkeit, durch Einschluss von weiteren Patienten ein anderes Ergebnis zu erhalten, gering gewesen wäre. Die vordefinierten Kriterien für diese Analyse wurden jedoch nicht erfüllt. Daher wurden im Part B der Studie weitere rund 800 Patienten eingeschlossen und auf die vier Behandlungsarme randomisiert.

Auch die Studie **ION-3** wurde als randomisierte Studie der Phase 3 konzipiert und durchgeführt. Eingeschlossen werden konnten therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1. Patienten mit Zirrhose konnten in diese Studie nicht eingeschlossen werden. Die Zuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte randomisiert, die Behandlung offen. In

zwei der drei Behandlungsarme erfolgte eine zulassungskonforme Behandlung mit der FDC LDV/SOF über 8 bzw. 12 Wochen. In einem weiteren Arm wurde die Anwendung der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV über einen Zeitraum von 8 Wochen geprüft.

Die randomisierte Studie **LONESTAR** ist eine Phase-2-Studie, die zwei Kohorten umfasst. In die Kohorte 1 konnten therapienaive Patienten mit einer CHC durch GT 1 eingeschlossen werden. Patienten mit Zirrhose konnten in diese Studienkohorte nicht eingeschlossen werden. Die Zuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte randomisiert, die Behandlung offen. In zwei der drei Behandlungsarme erfolgte eine zulassungskonforme Behandlung mit der FDC LDV/SOF über 8 bzw. 12 Wochen. In einem weiteren Arm wurde die Anwendung der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV über einen Zeitraum von 8 Wochen geprüft. Angaben zur zweiten Kohorte (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1) siehe unten.

Für alle genannten Studien war geplant, als patientenrelevanten Endpunkt das SVR zum Zeitpunkt 12 Wochen und 24 Wochen nach Therapie zu erheben. Für die Studie LONESTAR kann zum Zeitpunkt der Dossiererstellung allerdings nur der Endpunkt SVR12 berücksichtigt werden. Es wurden in allen genannten Studien die Sicherheit und Verträglichkeit der geprüften Therapieregime beurteilt. In den Studien ION-1 und ION-3 wurde außerdem der Einfluss der geprüften Therapien auf die Lebensqualität untersucht.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV):

Die randomisierte, doppelblinde Studie **ADVANCE** vergleicht verschiedene Telaprevir-Behandlungsregime in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin mit der zum Zeitpunkt dieser Studie üblichen Standardtherapie (PEG/RBV) bei therapienaiven Patientent mit CHC durch GT 1. In dem für die nicht adjustierten ITCs relevanten Arm erhielten die Patienten ein reponsegesteuertes Therapieregime mit 12 Wochen TEL/PEG/RBV gefolgt von weiteren 12 oder 24 Wochen PEG/RBV, abhängig vom virologischen Ansprechen.

In die offen durchgeführte, randomisierte Studie **ILLUMINATE** wurden ebenfalls therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 eingeschlossen. Die Studie prüft die Anwendung von TEL/PEG/RBV in unterschiedlicher Dauer. Für die nicht adjustierten ITCs sind aus dieser Studie zwei Arme von Bedeutung: Für die Patienten mit frühem virologischen Ansprechen der Arm, in dem nach 12 Wochen Therapie mit TEL/PEG/RBV für weitere 12 Wochen mit PEG/RBV behandelt wurde (Randomly T12PR24) und für Patienten ohne frühes virologisches Ansprechen der Arm, in dem nach 12 Wochen Therapie mit TEL/PEG/RBV die Therapie bis Woche 48 mit PEG/RBV fortgeführt wurde (Nonrandomly T12PR48).

In der randomisierten, doppelblinden Studie **Manns 2014** wird die Anwendung von MK-512 im Vergleich zu einer BOC-basierten Triple-Therapie sowie gegenüber Pla-

cebo geprüft. Zu den Einschlusskriterien der Studie gehörte, dass die Patienten therapienaiv sein und eine CHC mit GT 1 haben mussten. In dem für die nicht adjustierten ITCs berücksichtigten Arm erhielten die Patienten eine responsgesteuerte Therapie mit BOC/PEG/RBV: Alle Patienten wurden für vier Wochen mit PEG/RBV behandelt. Bei fehlendem Nachweis von HCV-RNA in Woche 8 und 24, wurde über 24 Wochen mit BOC/PEG/RBV behandelt und dann die Therapie beendet. Patienten mit Nachweis der HCV-RNA in Woche 8, aber fehlendem Nachweis in Woche 24, wurden über 32 Wochen mit BOC/PEG/RBV behandelt und erhielten PEG/RBV bis Woche 48.

Die randomisierte, offene Studie **Marcellin 2011** führt den Vergleich einer Kombination von Telaprevir mit Ribavirin und einerseits Peginterferon alfa-2a, andererseits Peginterferon alfa-2b durch. Zusätzlich wird der Einfluss des Dosierungsintervalls von Telaprevir geprüft, also die Einnahme alle 8 oder alle 12 Stunden. Im Rahmen der Studie wurden therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 behandelt. Die Therapie mit TEL/PEG/RBV erfolgte responsegesteuert, d.h., es wurde über 12 Wochen TEL/PEG/RBV gegeben und – abhängig vom virologischen Ansprechen – für weitere 12 oder 36 Wochen PEG/RBV. Alle in der Studie geprüften Therapieregime entsprechen den Angaben der Fachinformation (4); daher werden für die nicht adjustierten ITCs alle Arme der Studie berücksichtigt.

In der offenen, randomisierten Studie **OPTIMIZE** werden – ähnlich wie in der Studie Marcellin 2011 – unterschiedliche Dosierungsintervalle für die Anwendung von Telaprevir geprüft. Die Studie nimmt therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 auf. Die Behandlung mit Telaprevir erfolgt responsegesteuert, d.h., nach 12-wöchiger Anwendung von TEL/PEG/RBV erfolgt die Weiterbehandlung mit PEG/RBV entweder bis Woche 24 oder Woche 48, je nach virologischem Ansprechen. Das Dosierungsintervall für Telaprevir war in einem Arm alle acht, im anderen Studienarm alle zwölf Stunden. Da beide in der Studie geprüften Therapieregime den Angaben der Fachinformation entsprechen (4), werden auch beide Arme für die nicht adjustierten ITCs berücksichtigt.

In der doppelblinden, randomisierten Studie **SPRINT-2** wurden therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 behandelt. Geprüft wurde die Anwendung von zwei verschiedenen BOC-basierten Triple-Therapien im Vergleich zur Standardtherapie mit PEG/RBV mit zusätzlicher Placebogabe. Für die nicht adjustierten ITCs wird der Arm mit der responsegesteuerten Anwendung von Boceprevir gewählt. Die Patienten erhalten über vier Wochen PEG/RBV, gefolgt von der 24-wöchigen Anwendung von BOC/PEG/RBV. Je nach virologischem Ansprechen wird die Therapie entweder nach 28 Wochen beendet oder bis Woche 48 mit PEG/RBV fortgeführt.

In allen Studien wurde als Endpunkt die Anzahl der Patienten bestimmt, die SVR erreichten. In der Studie OPTIMIZE wird SVR12 berichtet, in allen anderen Studien SVR24. Alle Studien berichten darüber hinaus über Sicherheit und Verträglichkeit der geprüften Arzneimitteltherapie.

Das in diesen Studien betrachtete Patientenkollektiv ist prinzipiell mit den FDC-Studien vergleichbar, es wurden jeweils die zu vergleichenden Therapieregimes in der zugelassenen Dosierung anhand gleicher definierten Endpunkte (SVR und unerwünschte Ereignisse) betrachtet. Da bei nicht adjustierten ITCs von einem Verzerrungspotenzial in Bezug auf weitere Charakteristika der berücksichtigten Studienarme auszugehen ist, wird nachfolgend diskutiert, ob und wie sich die Studienarme unterscheiden und ggf. ob und welches Verzerrungspotenzial möglich ist.

Einen detaillierteren Vergleich der berücksichtigten Studienarme ermöglichen die Angaben in Tabelle 4-46.

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Berücksichtigte Arme für nicht adjustierten indirekten Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 (incl. Zirrhose)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w / m n	Mit Zirrhosen (%)	IL28B-Genotyp (CC/-non CC) n/n	Viruslast (niedrig/ hoch) n/n
ION-1 LDV/SOF 12W	214	54 (18-75)	87 / 127	34 (15,9)	55 / 159	¹⁾ 45/169
ION-3 LDV/SOF 12W	216	55 (20-71)	88 / 128	0	56 / 160	¹⁾ 44/172
LDV/SOF 8W	215	55 (22-75)	85 / 130	0	56 / 159	34/181
LONESTAR (Kohorte 1) LDV/SOF 8W	20	49 (24-64)	6 / 14	0	4 / 16	¹⁾ 9/11
LDV/SOF 12W	19	47 (21-61)	8 / 11	0	1 / 18	7/12
ADVANCE TEL/PEG2a/RBV 12W	363	49 (19-69)	149/214	21 (7,1)	k.A.	¹⁾ 82/281
ILLUMINATE Randomly T12PR24	162	51 (22-70)	58/104	18 (11)	k.A.	¹⁾ 38/124
Nonrandomly T12PR48-	118	51 (20-63)	48/70	12 (10)	k.A.	10/108
Manns 2014 BOC + PR	66	52 (20-65)	k.A./37	0	k.A./47	¹⁾ k.A./49
Marcellin 2011 q8h alfa-2a	40	47 (23-63)	20/20	1 (2,5)	k.A.	¹⁾ 10/30
q8h alfa-2b	42	46 (20-65)	22/20	1 (2,4)	k.A.	8/34
q12h alfa-2a	40	40 (22-61)	19/21	0	k.A.	7/33
q12h alfa-2b	39	49 (19-63)	20/19	2 (5,1)	k.A.	5/34
OPTIMIZE q12 TEL	369	MW (SD) 48 (11)	160/209	54 (15)	105/264	¹⁾ 57/312
q8 TEL	371	48 (11)	36/235	49 (13)	106/265	54/317

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Ge- schlecht w /m n	Mit Zirrhosen (%)	IL28B- Genotyp (CC/-non CC) n/n	Viruslast (niedrig/ hoch) n/n
SPRINT-2 BOC/PEG2b/RBV Response-gesteuert	368	51 (21-76)	139/229	16 (4)	k.A.	¹⁾ 54/314
1 niedrig: < 800.000 IU/ml; hoch: ≥ 800.000 IU/ml BOC: Boceprevir, CC: Zirrhose, GT: Genotyp, LDV: Ledipasvir, PR: Peginterferon+Ribavirin, PEG: Peginterferon alfa, RBV: Ribavirin, RGT: Response-gesteuerte Therapie, SOF: Sofosbuvir, TEL: Telaprevir, W: Woche,						

Das mediane Alter war in den historischen Studien etwas geringer als in den FDC-Studien. In fast allen historischen Studien lag das mediane Alter bei etwa 50 Jahren. Lediglich in der Studie Marcellin 2011 waren die Patienten in zwei Armen mit 40, 46 bzw. 47 Jahren jünger. In den FDC-Studien waren die meisten Patienten (ION-1, ION-3) mit 54 bzw. 55 Jahren im Median älter; das mediane Alter in den Armen der Studie LONESTAR entsprach dem in den historischen Studien.

Der Anteil von männlichen Patienten war in fast allen Studien höher, wobei die Verteilung von männlichen und weiblichen Patienten in den meisten Studien ähnlich war. Nur in der Studie Marcellin 2011 waren Frauen und Männer je etwa zur Hälfte vertreten und in einem Arm der Studie OPTIMIZE war der Anteil von Frauen sehr viel niedriger als der der Männer.

Der Anteil von Patienten mit Zirrhose variierte zwischen den Studien. Unter den FDC-Studien waren zwei (ION-3 und LONESTAR (Kohorte 1)), die keine Patienten mit Zirrhose einschlossen. In dem aus der FDC-Studie ION-1 berücksichtigtem Arm lag der Anteil der Patienten mit Zirrhose bei 15,9%. Unter den sechs historischen Studien waren drei, die entweder keine Patienten mit Zirrhose einschlossen oder bei denen der Anteil von Patienten mit Zirrhose gering war (zwischen 1 und 5%). In den übrigen Studien lag der Anteil von Patienten mit Zirrhose zwischen 7 und 16%. Es ist bekannt, dass Patienten mit Zirrhose schlechter auf eine antivirale Therapie gegen das HCV ansprechen. Im Hinblick auf den Anteil von Patienten mit Zirrhose sind die Studienarme also nicht vergleichbar. In den Studienarmen mit höherem Anteil von Zirrhosepatienten könnte die SVR-Rate geringer sein. Dieses mögliche Verzerrungspotenzial wird bei der Ergebnisdarstellung diskutiert.

Für das IL28B-Gen (identisch mit dem Gen für Interferon Lambda-3) existieren Polymorphismen, für die nachgewiesen wurde, dass sie als Prädiktoren für den zu erwartenden Therapieerfolg einer antiviralen Therapie bei Hepatitis C herangezogen werden können, insbesondere bei GT 1-Infektionen. Bei Vorliegen des Genotyps CC ist mit höheren SVR-Raten zu rechnen (192, 193). Nicht für alle Studien liegen Angaben zur Verteilung des IL28B-Genotyps vor. In den Studien, für die Angaben vorliegen, überwiegt die Ausprägung Non-CC und der Anteil der Non-CC-Patienten ist mit ungefähr zwei Dritteln in den Studien ähnlich.

Die Ausgangsviruslast gilt ebenfalls als relevant für das mögliche virologische Ansprechen wird daher bspw. bei der Individualisierung der Therapie berücksichtigt (6). Für alle Studienarme liegen Angaben zur Viruslast vor und in allen Armen ist der Anteil der Patienten mit hoher Viruslast größer. Für die meisten Studienarme kann die Verteilung der Patienten mit niedriger und hoher Viruslast als vergleichbar angesehen werden; es ergibt sich grob ein Anteil von Patienten mit niedriger Viruslast von etwa einem Viertel. Einige Studien bzw. Studienarme fallen jedoch durch einen deutlich geringeren Anteil von Patienten mit geringer Viruslast auf: ION-3 (LDV/SOF 8W), ILLUMINATE (Nonrandomly T12PR48), OPTIMIZE und SPRINT-2. Hier ist eine mögliche Verzerrung nicht auszuschließen, dass durch den nicht adjustierten ITC die SVR-Rate in den historischen Studien unterschätzt wird.

Nicht adjustierte ITCs – therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, der FDC LDV/SOF:

Bei der Studie **ION-1** handelt es sich um eine randomisierte Studie der Phase 3, in die therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 eingeschlossen wurden, einschließlich Patienten mit einer Zirrhose. Die Patienten wurden randomisiert auf die vier Studienarme verteilt; die Behandlung erfolgte offen. In einem der Studienarme erfolgte die zulassungskonforme Behandlung mit der FDC LDV/SOF über 12 Wochen bzw. 24 Wochen. Außerdem wurde in der Studie geprüft die Anwendung der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV über 12 bzw. 24 Wochen. Der Einschluss der Patienten und die Randomisierung erfolgten in zwei Phasen (Part A und Part B). Es wurden zunächst rund 200 Patienten eingeschlossen und randomisiert auf die vier Behandlungsarme verteilt. Nachdem alle diese Patienten die vierte Woche nach Behandlung erreicht hatten, wurde eine „Interim Futility Analyse“ von einem externen Statistikteam durchgeführt. Ziel dieser Analyse war es, die Studie ggf. abubrechen, wenn die „conditional power“ der Studie unter 5% gelegen hätte, d.h., die Wahrscheinlichkeit, durch Einschluss von weiteren Patienten ein anderes Ergebnis zu erhalten, gering gewesen wäre. Die vordefinierten Kriterien für diese Analyse wurden jedoch nicht erfüllt. Daher wurden im Part B der Studie weitere rund 800 Patienten eingeschlossen und auf die vier Behandlungsarme randomisiert.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PEG/RBV):

Die randomisierte, doppelblinde Studie **ADVANCE** vergleicht verschiedene Telaprevir-Behandlungsregime in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin mit der zum Zeitpunkt dieser Studie üblichen Standardtherapie (PEG/RBV) bei therapienaiven Patientent mit CHC durch GT 1. In dem für die nicht adjustierten ITCs relevanten Arm erhielten die Patienten über 48 Wochen PEG/RBV sowie ein Placebo.

In die doppelblinde, randomisierte Studie **Bronowicki 2014** wurden therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und GT 4 eingeschlossen. Die Ergebnisse zum Endpunkt SVR liegen nach Genotyp getrennt vor, weshalb die Studie berücksichtigt wurde.

Darüberhinaus war der Anteil der Patienten mit GT 4-Infektion mit 7 von 54 Patienten (12,9%) im relevanten Studienarm gering, so dass auch für den Endpunkt UE keine Verzerrung erwartet wird. In der Studie wurde die Anwendung von Asunaprevir in Kombination mit PEG/RBV gegen Placebo geprüft. Für die nicht adjustierten ITCs ist der Placeboarm relevant, in dem die Patienten für 48 Wochen mit PEG/RBV und Placebo behandelt wurden.

Die Studie **COMMAND-1** ist eine doppelblinde, randomisierte Studie, in der therapie-naive Patienten mit GT 1 und 4 untersucht werden. Die Ergebnisse zum Endpunkt SVR liegen nach Genotyp getrennt vor, weshalb die Studie berücksichtigt wurde. Darüberhinaus war der Anteil der Patienten mit GT 4-Infektion mit 6 von 78 Patienten (7,6%) im relevanten Studienarm gering, so dass auch für den Endpunkt UE keine Verzerrung erwartet wird. In der Studie wird die Anwendung von Daclatasvir in Kombination mit PEG/RBV gegen einen Placeboarm mit 48-wöchiger Gabe von PEG/RBV geprüft. Der Placeboarm wird für die nicht adjustierten ITCs berücksichtigt.

In der doppelblinden, randomisierten Studie **JUMP-C** wurden therapie-naive Patienten mit CHC durch GT 1 untersucht. Geprüft wurde die Anwendung von Mericitabin in Kombination mit PEG/RBV gegenüber einem Kontrollarm mit 48-wöchiger Anwendung von PEG/RBV in Kombination mit einem Placebo. Der Placeboarm der Studie wurde für die nicht adjustierten ITCs berücksichtigt.

Bei der Studie **PROPEL** handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie, in die therapie-naive Patienten mit CHC durch GT 1 und 4 aufgenommen wurden. Die Ergebnisse zum Endpunkt SVR liegen nach Genotyp getrennt vor, weshalb die Studie berücksichtigt wurde. Darüberhinaus war der Anteil der Patienten mit GT 4-Infektion mit 7 von 84 Patienten (8,3%) im relevanten Studienarm gering, so dass auch für den Endpunkt UE keine Verzerrung erwartet wird. In der Studie wurde die Anwendung verschiedener Dosierungen von Mericitabin in Kombination mit PEG/RBV geprüft. Die Kontrollgruppe der Studie wurde für die nicht adjustierten ITCs berücksichtigt: Hier erhielten die Patienten über 48 Wochen PEG/RBV in Kombination mit einem Placebo.

In die doppelblinde, randomisierte Studie **QUEST-1** wurden therapie-naive Patienten mit CHC durch GT 1 aufgenommen. Die Studie prüft die Anwendung von Simeprevir in Kombination mit PEG7RBV im Vergleich zu einem Placeboarm, in dem über 48 Wochen neben Placebo PEG/RBV verabreicht wird. Für die nicht adjustierten ITCs wurde der Placeboarm der Studie herangezogen.

Auch die Studie **QUEST-2** wurde doppelblind und randomisiert mit therapie-naiven Patienten mit CHC durch GT 1 durchgeführt. Das Studiendesign war vergleichbar der Studie QUEST-1: In einem Arm wurde mit Simeprevir kombiniert mit PEG/RBV behandelt, im Kontrollarm über 48 Wochen mit PEG/RBV sowie Placebo entsprechend der Simeprevirtherapie. Für die nicht adjustierten ITCs ist der Kontrollarm relevant.

Die Studie **SPRINT-1** ist eine offene, randomisierte Studie der Phase 2, die in zwei Teilen (Part 1 und Part 2). An der Studie konnten therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 teilnehmen. Die Studie untersucht verschiedene Therapieregime mit der Kombination BOC/PEG/RBV. Im Part 1 wird ein Kontrollarm mit 48-wöchiger Therapie mit PEG/RBV mitgeführt. Dieser Kontrollarm wurde für die nicht adjustierten ITCs berücksichtigt.

In der doppelblinden, randomisierten Studie **SPRINT-2** wurden therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 behandelt. Geprüft wurde die Anwendung von zwei verschiedenen BOC-basierten Triple-Therapien im Vergleich zur Standardtherapie mit PEG/RBV mit zusätzlicher Placebogabe. Für die nicht adjustierten ITCs wird der Arm mit der Standardtherapie PEG/RBV mit zusätzlicher Placebogabe gewählt

In allen Studien wurde als ein Endpunkt die Anzahl der Patienten mit SVR24 untersucht. In allen Studien wird über Sicherheit und Verträglichkeit der untersuchten Arzneimitteltherapie berichtet.

In Bezug auf HCV-GT und Status der Vorbehandlung sind die Studien vergleichbar mit den FDC-Studien. Zwar werden in einigen Studien auch Patienten mit CHC durch GT 4 behandelt, doch liegen für den Endpunkt SVR nach Genotyp differenzierende Ergebnisse vor. Außerdem ist der Anteil von GT 4-Patienten jeweils gering (zwischen 8 und 13%), so dass keine Verzerrung für andere Endpunkte wie UE zu erwarten ist. Da bei nicht adjustierten ITCs von einem Verzerrungspotenzial in Bezug auf weitere Charakteristika der berücksichtigten Studienarme auszugehen ist, wird nachfolgend diskutiert, ob und wie sich die Studienarme unterscheiden und ggf. ob und welches Verzerrungspotenzial möglich ist. Details zu weiteren Patientencharakteristika in den berücksichtigten Studienarmen zeigt Tabelle 4-47.

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Berücksichtigte Arme für nicht adjustierten indirekten Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 mit Zirrhose

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w / m n	Mit Zirrhose n (%)	IL28B-Genotyp (CC/-non CC) n/n	Viruslast (nied-rig/hoch) n/n
ION-1						¹⁾
LDV/SOF 24W	217	55 (22-80)	78 / 139	33 (15,2)	52 / 165	49 / 168
LDV/SOF 12W	214	54 (18-75)	87 / 127	34 (15,9)	55 / 159	45 / 169
ADVANCE						¹⁾
PBO/PEG2a/RBV 12W	361	49 (18-69)	150/211	21 (5,8)	k.A.	82/279
Bronowicki 2014		(MW)				
PBO + PEG/RBV	61	48,0	k.A./42	9 (14,8)	20/39 ²⁾	k.A.
COMMAND-1			(%)			¹⁾
PBO + PR	78	51 (25-66)	k.A./70,5	8 (10,3)	23/49 ³⁾	k.A./61

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Ge- schlecht w / m n	Mit Zirrhose n (%)	IL28B- Genotyp (CC/-non CC) n/n	Viruslast (nied- rig/hoch) n/n
JUMP-C PEG/RBV	85	MW (SD) 48,2 (9,8)	18/67	23 (27,1)	34/37	¹⁾ 12/71
PROPEL PEG/RBV	84	48 (22-65)	33/51	19 (23)	12/34	¹⁾ 18/66
QUEST-1 PBO + PR	130	48 (36-54)	56/k.A.	17 (13)	37/93	¹⁾ k.A./96
QUEST-2 PBO + PR	134	47 (18-73)	57/k.A.	15 (11)	42/92	¹⁾ k.A./98
SPRINT-1 PR48	104	MW (SD) 48,3 (6,9)	34/70	8 (8)	k.A.	⁹⁾ k.A./94
SPRINT-2 PEG2b/RBV 48W	363	50 (18-75)	157/206	13 (4)	k.A.	⁴⁾ 55/308
1) niedrig: < 800.000 IU/ml; hoch: ≥ 800.000 IU/ml 2) für 2 Patienten keine Angabe 3) für 6 Patienten keine Angabe 4) niedrig: < 600.000 IU/ml; hoch: ≥ 600.000 IU/ml GT: Genotyp, LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, PBO: Placebo, P/R: Peginterferon/Ribavirin, PRB: Peginterferon/Ribavirin/Boceprevir, PEG2a bzw. PEG2b: Peginterferon alfa-2a bzw. 2b, W: Wochen						

Für die nicht adjustierten ITCs werden für den Endpunkt SVR nur die Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose berücksichtigt. Das Merkmal Zirrhose entfällt damit als möglicher Störfaktor. In Bezug auf die weiteren genannten Charakteristika können die Studien jedoch nicht beurteilt werden, da sich die Verteilung der Patienten mit den dargestellten Merkmalen bei den Patienten mit Zirrhose von der Gesamtpopulation des jeweiligen Studienarms unterscheiden kann. Es kann daher auch nicht beurteilt werden, ob sich aus möglicherweise unterschiedlichen Charakteristika bei den Patienten mit Zirrhose Verzerrungen ergeben und in welche Richtung diese gehen könnten. Ein Verzerrungspotenzial ist daher für die Betrachtung der Patienten mit Zirrhose in den nicht adjustierten ITCs nicht auszuschließen.

Für die Endpunkte zu UE werden jeweils alle Patienten aus den ausgewählten Studienarmen berücksichtigt. Die Vergleichbarkeit der in den nicht adjustierten ITCs berücksichtigten Studienarme kann daher diskutiert werden:

Im Hinblick auf das mediane bzw. mittlere Alter unterschieden sich die Arme aus den historischen Studien kaum: Es liegt bei etwa 50 Jahren. In der FDC-Studie waren die Patienten mit einem medianen Alter von 54 bzw. 55 Jahren etwas älter. Wenn überhaupt, ist dadurch eher eine Verzerrung zuungunsten der Arme aus der Studie ION-1 zu erwarten.

In allen Studienarmen waren Männer häufiger vertreten als Frauen bzw. Frauen seltener als Männer. Aus den Angaben, die zur Geschlechterverteilung vorliegen, lässt sich berechnen, dass der Anteil der Männer sich zwischen 57% und 79% bewegte. Gerundet lag für fast alle Studienarmen der Anteil von Männern zwischen 60 und 70%. Nur in dem aus der Studie JUMP-C berücksichtigten Arm war der Männeranteil mit knapp 80% höher. Da die Studien bezüglich Geschlechterverteilung als weitgehend homogen anzusehen sind, wird kein Verzerrungspotenzial erwartet.

Der Anteil von Patienten mit Zirrhose bewegte sich zwischen 4 und 27%. Im Hinblick auf UE kann durch den unterschiedlichen Anteil von Patienten mit Zirrhose eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Auch die Richtung der Verzerrung ist unklar. Es ist zu vermuten, dass bei Patienten mit Zirrhose die Wahrscheinlichkeit von UE höher ist. Es haben allerdings nur zwei Arme aus historischen Studien (JUMP-C und PROPEL) einen deutlich höheren Anteil von Patienten mit Zirrhose als die der ION-1-Studie.

Die Verteilung des IL28B-Genotyps unterscheidet sich zwischen den Studienarmen. Es liegen zudem nicht für alle Studienarme Angaben vor. Der Anteil von Patienten mit dem CC-Genotyp variiert zwischen 14 und 40%. In den meisten Studienarmen bewegt sich der Anteil zwischen 24 und 33%, nur in den Armen aus den Studien PROPEL und JUMP-C sind die Abweichungen mit Anteilen des CC-Genotyps von 14 bzw. 40% deutlich. Es ist unklar, wie sich der IL28B-Genotyp auf die Wahrscheinlichkeit von UE auswirkt. Die Richtung einer möglichen Verzerrung kann daher nicht eingeschätzt werden.

Zur Verteilung der Viruslast (niedrig vs. hoch) fehlt nur für einen Studienarm die Angabe. Der Anteil von Patienten mit niedriger Viruslast bewegt sich zwischen 10 und 27%. In den meisten berücksichtigten Studienarmen liegt der Anteil von Patienten mit niedriger Viruslast zwischen 21 und 27%, hier ordnen sich auch die Armen der FDC-Studie ION-1 mit Anteilen von 21 bzw. 23% ein. In den Armen aus drei Studien (JUMP-C, SPRINT-1 und SPRINT-2) ist der Anteil von Patienten mit niedriger Viruslast deutlich niedriger und liegt zwischen 10 und 15%. Es ist unklar, welche Auswirkungen die Viruslast auf die Wahrscheinlichkeit von UE hat. Es erscheint jedoch nicht unplausibel, dass bei hoher Viruslast die Wahrscheinlichkeit von UE höher ist. Für die genannten Studienarme, in denen der Anteil von Patienten mit niedriger Viruslast geringer ist, kann daher nicht ausgeschlossen werden dass im nicht adjustierten ITC die Häufigkeit von UE überschätzt wird.

Nicht adjustierte ITCs – therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, der FDC LDV/SOF:

Bei der Studie **ION-2** handelt es sich um eine randomisierte Studie der Phase 3, in die therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1, einschließlich Patienten mit Zirrhose eingeschlossen werden konnten. Die Patienten wurden randomisiert einer der vier geprüften Therapieregime zugewiesen; die Behandlung erfolgte offen. In zwei Studienarmen wurde die zulassungskonforme Anwendung der FDC LDV/SOF über 12

Wochen bzw. 24 Wochen geprüft. Informationen zu den übrigen Behandlungsarmen sind in Tabelle 4-39 dargestellt.

Die Studie **ELECTRON** (Part 6) ist eine explorative, teilweise randomisierte Studie der Phase 2a. Bei der Randomisierung wurde nicht stratifiziert. Teil 6 der Studie ist für die Beurteilung des Zusatznutzens der FDC LDV/SOF relevant. Nur auf diesen Teil wird hier eingegangen. Die Studie umfasst fünf Arme. Es konnten therapieerfahrene (Null-Response) Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose eingeschlossen werden, die randomisiert auf zwei Behandlungsarme verteilt wurden. Die Behandlung erfolgte offen. In einem Behandlungsarm (Gruppe 16) wurde die zulassungskonforme Anwendung der FDC LDV/SOF über 12 Wochen geprüft, im zweiten Arm (Gruppe 17) die Anwendung der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV über ebenfalls 12 Wochen. Zwei weitere Behandlungsarme schlossen therapienaive (Gruppe 18) und therapieerfahrene (Gruppe 19) Patienten mit CHC durch GT 2,3 die jeweils nicht randomisiert eine Behandlung über 12 Wochen mit der FDC LDV/SOF erhielten. In einem weiteren Arm (Gruppe 20) wurden Patienten mit CHC durch GT 1 und Hämophilie für 12 Wochen mit einer Kombination aus der FDC LDV/SOF und RBV behandelt. Außerdem wurden therapienaive Patienten mit GT 1 eingeschlossen, die randomisiert einer Behandlung über sechs Wochen mit entweder der FDC LDV/SOF (Gruppe 21) oder der Kombination aus der FDC LDV/SOF und RBV zugeordnet wurden.

Die Studie **GS-US-337-0121** ist eine doppelblinde, randomisierte Studie der Phase 2. Eingeschlossen werden konnten erwachsene Patienten, die nach Versagen einer Behandlung mit PEG/RBV auch mit einer PI/PEG/RBV-Therapie erfolglos vorbehandelt wurden und bei denen eine Zirrhose diagnostiziert wurde. Die Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 auf beiden Behandlungsarme verteilt. In einem Arm erhielten die Patienten für 24 Wochen die FDC LDV/SOF in Kombination mit einem RBV-Placebo. Die Behandlung in diesem Arm entspricht der zulassungskonformen Anwendung der FDC LDV/SOF. Im zweiten Arm wurden die Patienten zunächst über 12 Wochen mit Placebos für die FDC LDV/SOF und RBV behandelt. Daran schloss sich die 12-wöchige Therapie mit der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV an.

Die Studie **LONESTAR** ist eine randomisierte Studie der Phase 2, in der die Anwendung der FDC LDV/SOF in zwei Kohorten untersucht wurde. Zur Kohorte 1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1) siehe oben. In die Kohorte 2 konnten therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1, einschließlich Patienten mit einer Zirrhose, eingeschlossen werden. Die Patienten wurden auf einen der beiden Behandlungsarme randomisiert. In einem der Behandlungsarme wurde die zulassungskonforme Behandlung mit der FDC LDV/SOF über 12 Wochen geprüft, im zweiten Arm die Anwendung der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV über 12 Wochen. Die Behandlung erfolgte offen.

In allen genannten Studien wurde als patientenrelevanter Endpunkt das SVR zum Zeitpunkt 12 Wochen und für die Studie ION-2 auch für den Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapie erhoben. Es wurden in allen genannten Studien die Sicherheit und Ver-

träglichkeit der geprüften Therapieregime beurteilt. In der Studie ION-2 wurde außerdem der Einfluss der geprüften Therapien auf die Lebensqualität untersucht, für die Studie GS-US-337-0121 ist dies entsprechend Studienprotokoll ebenfalls vorgesehen.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie mit Proteasehemmern):

Die Studie **ATTAIN** ist eine doppelblinde, randomisierte Studie. Eingeschlossen werden konnten therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1, die auf eine vorherige Therapie mit PEG/RBV Non-Response reagiert haben (Null-Response oder nur partieller Response). In der Studie wurde die Behandlung mit Simeprevir über 12 Wochen in Kombination mit PEG/RBV und gefolgt von weiteren 36 Wochen Therapie mit PEG/RBV verglichen mit einer entsprechenden Therapie mit TEL/PEG/RBV. Relevant für die nicht adjustierten ITCs ist der Telaprevir-Arm. Hier wurde über 12 Wochen mit einer Kombination aus TEL/PEG/RBV behandelt gefolgt von 36 Wochen mit PEG/RBV.

In der doppelblinden, randomisierten Studie **Flamm 2013** wurden therapieerfahrene Patienten mit GT 1 behandelt. Die Studie prüft die Anwendung von BOC/PEG/RBV im Vergleich zu PEG/RBV mit entsprechendem Placebo. Relevant für die nicht adjustierten ITCs ist der Arm mit der BOC-basierten Triple-Therapie. Die Patienten erhielten über vier Wochen PEG/RBV und im Anschluss für weitere 44 Wochen BOC/PEG/RBV.

Bei der Studie **REALIZE** handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie mit therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 1. Die Studie prüfte die Anwendung zweier TEL-basierter Regime im Vergleich zu einem Kontrollarm mit PEG/RBV und entsprechendem Placebo. Für die nicht adjustierten ITCs wurde der Arm T12PR48 berücksichtigt. Die Patienten erhielten über 12 Wochen TEL/PEG/RBV gefolgt von PEG/RBV bis Woche 48.

In der doppelblinden, randomisierten Studie **RESPOND-2** wurden therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 behandelt. In der Studie wurden zwei BOC-basierte Therapieregime im Vergleich zu einem Kontrollarm mit PEG/RBV und entsprechendem Placebo geprüft. Für die nicht adjustierten ITCs sind beide Arme mit der BOC-basierten Therapie relevant: In einem Arm (PR/BOC RGT) wird über vier Wochen mit PEG/RBV therapiert, gefolgt von 32 Wochen mit BOC/PEG/RBV und – abhängig vom virologischen Ansprechen – ggf. weiteren 12 Wochen mit PEG/RBV. Entsprechend der Nutzenbewertung für Boceprevir wird dieser Arm für therapieerfahrene Patienten insgesamt berücksichtigt (5). Im zweiten Arm mit BOC-basierter Therapie erhielten die Patienten ebenfalls über vier Wochen PEG/RBV gefolgt von insgesamt 44 Wochen Therapie mit BOC/PEG/RBV. Dieses Schema ist laut Fachinformation für die Behandlung von Patienten mit Zirrhose sowie Patienten mit Null-Response zugelassen und wird in entsprechenden nicht adjustierten ITCs berücksichtigt.

In fast allen Studien wurde als ein Endpunkt die Anzahl der Patienten mit SVR24 untersucht. Eine Ausnahme bildet die Studie ATTAIn, für die in der verfügbaren Quelle Angaben zu SVR12 dargestellt waren. In allen Studien wird über Sicherheit und Verträglichkeit der untersuchten Arzneimitteltherapie berichtet.

In Bezug auf HCV-GT und Status der Vorbehandlung (therapieerfahren) sind die Studien vergleichbar mit der FDC-Studien. Da bei nicht adjustierten ITCs von einem Verzerrungspotenzial in Bezug auf weitere Charakteristika der berücksichtigten Studienarme auszugehen ist, wird nachfolgend diskutiert, ob und wie sich die Studienarme unterscheiden und ggf. ob und welches Verzerrungspotenzial möglich ist. Details zu weiteren Patientencharakteristika in den berücksichtigten Studienarmen zeigt Tabelle 4-48.

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Berücksichtigte Arme für nicht adjustierten indirekten Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT1

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w / m n	Mit Zirrhose n (%)	IL28B-Genotyp (CC/-non CC) n/n	Status Vorbehandlung (Non-Response/Breakthrough o. Relaps) ¹⁾ n/n	Viruslast (niedrig/hoch) n/n
ELECTRON (Part 6) LDV/SOF 12W	10	60 (54-68)	0/10	10 (100)	4/6	10/0	²⁾ 2/8
GS-US-337-0121 LDV/SOF 24W ³⁾	78	57 (23-77)	22/56	100/100	6/72	k.A.	k.A. ⁴⁾
ION-2 LDV/SOF 24W LDV/SOF 12W	109 109	58 (25-68) 57 (24-67)	35 / 74 35 / 74	22 (20,0) 22 (20,0)	16/93 10/99	49/60 49/60	⁵⁾ 16//93 6/103
LONESTAR (Kohorte 2) LDV/SOF 12W	19	54 (41-73)	4 / 15	11 (57,9)	2/17	12/7	⁵⁾ 4/15
ATTAIN TEL + PR	384	MW (SD) 49,6 (10,95)	161/223	75 (19,5)	CC/CT+TT 18/349 ⁶⁾	384/0	⁵⁾ 50/334
Flamm 2013 BOC/P/R	134	MW 52,0	k.A./97	24 (18)	⁷⁾ 19/76	36/98	⁵⁾ k.A./75
REALIZE T12PR48	266	MW (Range) 51 (23-69)	k.A./183	72 (27)	k.A.	121/145	⁵⁾ k.A./238
RESPOND-2 PR/BOC RGT PR/BOC44	162 161	MW 52,9 52,3	k.A./98 k.A./112	17 (10) 22 (14)	k.A. k.A.	57/105 58/103	⁵⁾ k.A./147 k.A./141

1) Die Zusammensetzung der Non-Responder in den Studienarmen ist unterschiedlich; siehe Text

2) niedrig: < 600.000 IU/ml; hoch: ≥ 600.000 IU/ml

3) Zusätzlich wurde über 24 Wochen mit einem RBV-Placebo behandelt. Ein Patient, der für die Behandlung mit Placebo 12W gefolgt von LDV/SOF + RBV 12W randomisiert wurde, erhielt tatsächlich eine Behandlung mit LDV/SOF 24W. Die Efficacy-Analyse wurde als ITT-Analyse durchgeführt, die demografischen Angaben und die Safety-Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlichen Behandlung.

4) mittlere Viruslast: 6,5 log₁₀ IU/ml

5) niedrig: < 800.000 IU/ml; hoch: ≥ 800.000 IU/ml

6) Angaben zu n wie in der Quelle. Die Angaben in der Quelle in % ergeben in Summe 100%: CC 4,9%, übrige Ausprägungen 95,1%

7) Angaben lagen nur für 95 Patienten vor

BOC: Boceprevir, GT: Genotyp, LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, PEG/RBV bzw. PR: Peginterferon/Ribavirin, T bzw. TEL: Telaprevir, W: Wochen

Bezüglich des Alters der Patienten unterscheiden sich die Arme aus historischen Studien von denen mit der FDC LDV/SOF. In den historischen Studien liegt das mittlere Alter bei rund 50 Jahren. In den FDC-Studien wird das mediane Alter mit 54 bis 60 Jahren angegeben; die Patienten sind also etwas älter.

Die Geschlechtsverteilung ist in den Studien weitgehend ähnlich. In allen Studienarmen ist der Anteil der Männer höher. In den Armen der historischen Studien und der ION-2 liegt der Anteil der Männer zwischen 58 und 72%. Abweichungen nach oben bzw. unten finden sich für die kleinen Arme aus den FDC-Studien, wo entweder nur Männer eingeschlossen wurden (ELECTRON) oder ihr Anteil bei 79% lag (LONESTAR).

Auch hinsichtlich des Anteils von Patienten mit Zirrhose unterschieden sich die Studienarme. In den Armen aus historischen Studien lag der Anteil von Patienten mit Zirrhose zwischen 14 und 27%. In den größten der Armen aus den FDC-Studien (GS-US-337-0121, ION-2) lag der Anteil bei 100 bzw. 20%, in den kleineren Armen (ELECTRON, LONESTAR) bei 100 bzw. 58%. In der Studie GS-US-337-0121 ist der Anteil von Zirrhosepatienten mit 100% erheblich höher als in den historischen Studien. Wegen der relativ großen Anzahl von Patienten, fällt diese Studie ins Gewicht. Dass die Studie ausschließlich Patienten mit Zirrhose betrachtet, führt jedoch zu einer Verzerrung zuungunsten der FDC. Für den Vergleich zwischen der ION-2 und den historischen Studien kann insgesamt von vergleichbaren Anteilen von Zirrhosepatienten ausgegangen werden.

Die Angaben zum IL28B-Genotyp sind nur für die historische Studie ATTAİN verwertbar, da für die Studie Flamm 2013 Angaben nur für einen Teil der Patienten berichtet wurden. In der Studie ATTAİN ist der Anteil von Patienten mit einem Genotyp CC mit rund 5% außerordentlich niedrig, was vermutlich damit zusammenhängt, dass diese Studie nur mit Non-Respondern durchgeführt wurde. Aufgrund der mehrheitlich fehlenden Angaben für die historischen Studien kann das Verzerrungspotenzial innerhalb des nicht adjustierten Vergleichs nicht beurteilt werden.

Betrachtet man den Anteil der Patienten mit hoher Viruslast, findet man, dass er in allen Studienarmen mit entsprechender Angabe sehr hoch ist. Auffällig ist hier nur der Arm aus der Studie Flamm, wo der Anteil der Patienten mit hoher Viruslast mit 56% vergleichsweise niedrig ist.

Für die nicht adjustierten Vergleiche werden die Patientenpopulationen nicht nur insgesamt betrachtet, sondern es werden zusätzlich Vergleiche innerhalb bestimmter Gruppen durchgeführt, nämlich für Patienten mit bzw. ohne Zirrhose. In Bezug auf das jeweils gewählte Merkmal sind die verglichenen Studienarme dann einheitlich, bezüglich der übrigen Merkmale kann das Verzerrungspotenzial durch unterschiedliche Charakteristika nicht beurteilt werden. D.h., ein mögliches Verzerrungspotenzial durch unterschiedliche Patientencharakteristika in den berücksichtigten Studienarmen ist für die nicht adjustierten ITCs, die sich auf Subgruppen innerhalb der Studienarme beziehen, nicht auszuschließen. Ausmaß und Richtung der möglichen Verzerrung können aufgrund der fehlenden Informationen nicht eingeschätzt werden.

Unter Non-Respondern werden Patienten zusammengefasst, bei denen bei der Vortherapie immer HCV-RNA nachweisbar war. Üblicherweise wird unterschieden zwischen Null-Response (Abfall der HCV-RNA um weniger als $2 \log_{10}$) und partiellem Response (Abfall der HCV-RNA um mindestens $2 \log_{10}$). Die Zusammensetzung der Non-Responder in den Studienarmen ist unterschiedlich: Die Studie ELECTRON berücksichtigte nur Patienten mit Null-Response. Die Studien ION-2 und LONESTAR berücksichtigten als Non-Responder sowohl Patienten mit vorigem Null-Response als auch partiellem Response (Patienten mit HCV-RNA durchgehend über der Nachweisgrenze während acht Wochen der Behandlung). Angaben zur Verteilung liegen nur für die Patienten mit voriger PEG/RBV-Therapie in der Studie ION-2 vor: Von den 22 (SOF/LDV 12W) bzw. 33 (LDV/SOF 24W) Patienten waren 17 (77,3) bzw. 19 (57,6%) Non-Responder, die jeweils übrigen 5 bzw. 14 Patienten hatten einen partiellen Response. Für die Studie LONESTAR liegen keine Angaben zur Verteilung der Non-Responder entsprechend vorigem Null- oder partiellem Response vor. In der Studie ATTAIN liegt der Anteil der Null-Responder im hier berücksichtigten Arm bei 238 (62%), die übrigen 146 Patienten hatten bei der Vortherapie einen partiellen Response. Für die Studie REALIZE wurden unter den Non-Respondern sowohl Patienten mit Null-Response als auch partiellem Response berücksichtigt. Von den hier berücksichtigten 266 Patienten im Arm T12PR48 hatten 27,1% einen Null-Response und 18,4% einen partiellen Response. Daraus lässt sich berechnen, dass 121 Patienten Non-Responder waren und von diesen wiederum hatten 72 (59%) einen Null-Response und 49 (40%) einen partiellen Response. Die Studien Flamm 2013 und RESPOND-2 berücksichtigten nur Patienten mit vorigem partiellem Response. Für die Studienarme mit TEL-basierten Therapien ist der Anteil der Null-Responder einheitlich. Für die FDC-Studien ist der Anteil von Null-Respondern nur für Teile der Population bekannt. Ein Verzerrungspotenzial besteht zudem, weil die FDC-Studien auch oder ausschließlich Patienten mit vorheriger PI-basierter Therapie umfassten (ION-2: 66 Patienten (60,6%) im Arm LDV/SOF 12W, 50 (45,9%) im Arm LDV/SOF 24W; die Studie LONESTAR umfasste in der Kohorte mit therapieerfahrenen Patienten nur solche mit voriger PI-basierter Therapie, die Studie GS-US-337-0121 schloss ebenfalls nur Patienten mit vorherigem PI-Versagen ein). Für die Arme aus historischen Studien mit PI-basierter Therapie gilt jedoch, dass eine Vorbehandlung mit PEG/RBV erfolgte.

Nicht adjustierte ITCs – therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion:

Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, der FDC LDV/SOF:

In die einarmige Phase-2-Studie **ERADICATE** wurden therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und einer HIV-Ko-Infektion eingeschlossen. Es wurden sowohl Patienten ohne als auch mit antiretroviraler Therapie berücksichtigt. Die Diagnose einer Leberzirrhose war ein Ausschlusskriterium. Hintergrund für diese durch das NIAID initiierte Studie war, dass die Entwicklung Interferon-freier Regime für Patienten mit HIV-Ko-Infektion von besonderer Relevanz ist, da bei diesen Patienten die Anwendung von Interferon nicht möglich, unerwünscht kompliziert oder von ungenügender Effizienz ist. Es wurden insbesondere Patienten mit negativen Prädiktoren für eine

Therapie eingeschlossen (z.B. fortgeschrittene Fibrosierung der Leber, hohe HCV-Viruslast, IL28 CT/TT-Genotyp). Informationen zur genauen Art der Rekrutierung liegen nicht vor. Die Patienten wurden nicht zur Teilnahme eingeladen. Sie konnten aber selbst oder durch ihren behandelnden Arzt mit der durchführenden Institution Kontakt aufnehmen. Die Studie umfasste zwar zwei Patientengruppen, doch erhielten alle Patienten die gleiche Behandlung: Es wurde die Anwendung der FDC LDV/SOF über eine Dauer von 12 Wochen geprüft. Primärer Endpunkt der Studie war - neben der Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit der geprüften Arzneimitteltherapie – zu bestimmen, wie hoch der Anteil der Patienten mit SVR12 war. Die Erfassung des Patientenanteils mit SVR24 war in der Studie nicht vorgesehen.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PEG/RBV) bei therapienaiven Patienten mit HIV-Ko-Infektion:

In die offene, randomisierte Studie **Laguno 2004** wurden therapienaive Patienten mit HIV-Ko-Infektion behandelt. Es konnten Patienten ohne und mit antiretroviraler Therapie teilnehmen. Es konnten Patienten mit allen HCV-Genotypen eingeschlossen werden. Die Ergebnisse für SVR werden für Patienten mit GT 1 und GT 4 zusammengefasst berichtet. Das Verhältnis von GT 1 zu GT 4 beträgt 55 zu 8, der Anteil von GT 4-Patienten liegt also bei 13%, so dass das Verzerrungspotenzial gering ist. UE werden für alle HCV-Genotypen zusammengefasst berichtet, so dass eine Verzerrung für diesen Endpunkt nicht auszuschließen ist. In dem für das nicht adjustierte ITC relevanten Arm erhalten die Patienten über 48 Wochen PEG/RBV.

Auch die randomisierte Studie **Laguno 2009** wurde offen durchgeführt. Zu den Einschlusskriterien gehörte, dass die Patienten eine HIV-Ko-Infektion hatten und therapienaiv hinsichtlich HCV waren. Es konnten Patienten ohne und mit antiretroviraler Therapie teilnehmen. Restriktionen in Bezug auf den HCV-Genotyp gab es nicht. Die Ergebnisse für SVR werden für Patienten mit GT 1 und GT 4 zusammengefasst berichtet. Das Verhältnis von GT 1 zu GT 4 beträgt 31 zu 15 bzw. 47 zu 15, der Anteil von GT 4-Patienten liegt also bei 32% bzw. 24% so dass ein mögliches Verzerrungspotenzial nicht auszuschließen ist. UE werden für alle HCV-Genotypen zusammengefasst berichtet, so dass auch für diesen UE eine Verzerrung nicht auszuschließen ist. In der Studie wurde die Anwendung von PEG2a versus PEG2b, jeweils für 48 Wochen und in Kombination mit RBV geprüft. Da beide geprüften Therapieregime zugelassen sind, werden beide Arme für die nicht adjustierten ITC berücksichtigt.

Bei der Studie **Rodriguez-Torres 2012** handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, an der Patienten mit HIV-Ko-Infektion teilnehmen konnten. Es konnten Patienten ohne und mit antiretroviraler Therapie teilnehmen. Die bzgl. HCV therapienaiven Patienten mussten eine CHC durch GT 1 haben. In der Studie wurde die Anwendung von PEG/RBV über 48 Wochen mit unterschiedlichen RBV-Dosierungen geprüft. Relevant für die nicht adjustierten ITCs war der Arm mit der gewichtsabhängigen RBV-Dosierung.

Die randomisierte Studie **Sulkowski 2013a** wurde doppelblind durchgeführt. Zu den Einschlusskriterien gehörte, dass die Patienten eine HIV-Ko-Infektion hatten, im Hinblick auf HCV therapienaiv waren und eine CHC durch GT 1 hatten. Die HIV-Infektion musste kontrolliert sein. Vermutlich wurden alle Patienten der Studie antiretroviral behandelt. Zumindest 97% in dem für die nicht adjustierten ITCs gewählten Arm erhielten nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer. Die Studie prüfte die Anwendung einer BOC-basierten Therapie im Vergleich zur 48-wöchigen Anwendung von PEG/RBV mit entsprechendem Placebo. Dieser Kontrollarm wurde für die nicht adjustierten ITCs herangezogen.

Bei der Studie **Sulkowski 2013b** handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie. Teilnehmen konnten Patienten mit HIV-Ko-Infektion, Sie mussten eine CHC durch GT 1 haben und durften noch keine gegen das HCV gerichtete Therapie erhalten haben. Es konnten Patienten ohne und mit antiretroviraler Therapie teilnehmen. Die Studie prüfte die Anwendung eines TEL-basierten Regimes im Vergleich zur 48-wöchigen Anwendung von PEG/RBV mit entsprechendem Placebo. Dieser Kontrollarm wurde für die nicht adjustierten ITCs herangezogen.

Als Wirksamkeitsendpunkt wurde in allen historischen Studien SVR24 betrachtet und die Sicherheit der Behandlung über das Auftreten unerwünschter Ereignisse erfasst.

Die Studien bei HIV-Ko-Infizierten Patienten sind mit Bezug auf den Status der Vorbehandlung der CHC (therapienaiv) vergleichbar mit der FDC-Studie.. In Bezug auf den HCV-Genotyp ist die Studie Laguno 2009 zu nennen, da hier der Anteil von Patienten mit GT 4 relativ hoch ist und im Hinblick auf SVR eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Die Studien Laguno 2004 und Laguno 2009 berichten die UE-Endpunkte zusammengefasst für verschiedene HCV-Genotypen, so dass auch hier eine Verzerrung nicht auszuschließen ist. In fast allen Studien wurden sowohl Patienten mit als auch ohne antiretrovirale Therapie berücksichtigt. Allerdings ist unklar, ob die angewandten retroviralen Therapien einheitlich waren. In dem aus der Studie Sulkowski 2013a berücksichtigten Arm wurden die Patienten mehrheitlich antiretroviral behandelt. Für die Betrachtung des Endpunkts UE in den nicht adjustierten ITCs muss daher ein Verzerrungspotenzial angenommen werden.

Da bei nicht adjustierten ITCs von einem Verzerrungspotenzial in Bezug auf weitere Charakteristika der berücksichtigten Studienarme auszugehen ist, wird nachfolgend diskutiert, ob und wie sich die Studienarme unterscheiden und ggf. ob und welches Verzerrungspotenzial möglich ist. Details zu weiteren Patientencharakteristika in den berücksichtigten Studienarmen zeigt Tabelle 4-49.

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Studien für nicht adjustierten indirekten Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 und HIV-Koinfektion

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w / m n	Mit Zirrhose n (%)	IL28B-Genotyp (CC/-non CC) n/n	Viruslast (niedrig/hoch) n/n
ERADICATE				¹⁾		²⁾
ARV naiv	13	59 (54-62)	k.A. / 7	5 (38)	k.A.	6 / 7
ARV	37	58 (51-63)	k.A. / 30	8 (22)	k.A.	17 / 20
Laguno 2004		MW				²⁾
PEG + RBV	52	40	37%/63%	k.A.	k.A.	53%/47%
Laguno 2009		MW (SD)				²⁾
PEG2b	86	40,0 (5,0)	18/68	k.A.	k.A.	38/48
PEG2a	96	40,6 (5,4)	32/64	k.A.	k.A.	46/50
Rodriguez 2012		MW (SD)				²⁾
RBV 1000/1200	275	45,5 (8,2)	51/224	30 (11)	k.A.	52/223
Sulkowski 2013a		MW (SD)				²⁾
PR	34	45,1 (9,8)	12/22	1 (3)	6/28	4/30
Sulkowski 2013b						²⁾
PR	22	44 (26-65)	k.A./18	0	k.A.	k.A./19
¹⁾ Bridging-Fibrose und Fibrose nach Knodell HAI-Score zusammengefasst ²⁾ niedrig: < 800.000 IU/ml; hoch: ≥ 800.000 IU/ml ARV: antiretrovirale Therapie, PEG: Peginterferon, PR: Peginterferon/Ribavirin, RBV: Ribavirin, T bzw. TEL: Telaprevir, W: Wochen						

In Bezug auf das Alter der Patienten unterschieden sich die Studienarme: Mit einem mittleren Alter von 40 Jahren waren die Patienten in den Studien Laguno 2004 und Laguno 2009 am jüngsten. In den weiteren historischen Studien war das mittlere bzw. mediane Alter mit 44 bis 45 Jahren sehr einheitlich, während die Patienten in den Gruppen der Studie mit der FDC LDV/SOF mit fast 60 Jahren am ältesten waren. Eine Verzerrung ist aufgrund der unterschiedlichen Altersverteilung nicht auszuschließen, die jedoch vermutlich zuungunsten der ERADICATE-Studie ausfallen würde.

In allen Studiemarmen war der Anteil der Männer höher als der der Frauen.

Zum Anteil der Patienten mit Zirrhose fehlen in den älteren Studien (Laguno 2004 und 2009) Angaben. In den Gruppen der Studie ERADICATE ist der Anteil von Patienten mit Bridging-Fibrose und Fibrose zusammengefasst. Daher kann die mögliche Verzerrung durch dieses Merkmal nicht beurteilt werden.

Für die Verteilung des IL28B-Genotyps fehlen für fast alle Studien entsprechende Angaben, so dass eine mögliche Verzerrung hinsichtlich dieses Merkmals ebenfalls nicht beurteilt werden kann.

Für die Verteilung von Patienten mit niedriger und hoher Viruslast liegen für alle Studienarme bzw. –gruppen Angaben vor. In der Studie mit der FDC (ERADICATE) sowie den beiden älteren Studien (Laguno 2004 und Laguno 2009) halten sich Patienten mit niedriger und hoher Viruslast in etwa die Waage. In den Studien Rodriguez-Torres 2012 und Sulkowski 2013a bzw. Sulkowski 2013b ist der Anteil von Patienten mit hoher Viruslast jedoch deutlich höher (zwischen 81 bis 88%). Eine Verzerrung insbesondere für SVR zuungunsten dieser beiden Studien kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Insgesamt sind die Studien als recht inhomogen zu bezeichnen. Die Studie ERADICATE wurde zudem als einarmige Studie, also ohne Randomisierung durchgeführt. Daher sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, dass die in den nicht adjustierten ITCs berücksichtigten historischen Studien beispielhaft dargestellt werden.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-50: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Grup- penzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspek- te	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studien zur FDC LDV/SOF							
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ELECTRON (Part 6)	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
ELECTRON-2	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
ERADICATE	n.z.	n.z.	nein	nein	ja	ja	n.z.
GS-US-337- 0113 (Japan)	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Grup- penzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspek- te	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GS-US-337-0121	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ION-1	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
ION-2	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
ION-3	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
LONESTAR	ja	nein	nein	nein	ja	ja ¹⁾	unklar
SOLAR-1	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
Historische Studien mit den Vergleichstherapien							
ADVANCE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATTAIN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Bronowicki 2014	ja	ja	ja ²⁾	ja ²⁾	ja	ja	niedrig
COMMAND-1	ja	ja	ja ²⁾	ja ²⁾	ja	ja	niedrig
Flamm 2013	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ILLUMINATE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
JUMP-C	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Laguno 2004	ja	nein	nein	nein	ja	ja ¹⁾	unklar
Laguno 2009	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
Manns 2014	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Marcellin 2011	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
OPTIMIZE	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
PROPEL	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
REALIZE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESPOND-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Rodriguez-Torres 2012	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPRINT-1	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
SPRINT-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sulkowski 2013a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sulkowski 2013b	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
1) Verblindung bis Woche 24							

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Grup- penzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspek- te	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
2) Nur ein Studienzentrum n.z.: nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Im Folgenden wird die Einschätzung des Verzerrungspotenzials begründet für relevante Studien zur FDC, wenn es sich um randomisierte Studien handelt bzw. die Zuweisung zur Behandlung für die betrachteten Studienarme randomisiert erfolgte. Dies trifft die meisten Studien mit der FDC LDV/SOF zu.

Für die einarmige Studie ERADICATE mit der FDC LDV/SOF wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht beurteilt, weil diese Vorgehensweise methodisch nicht adäquat ist. Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials dient der Einschätzung, inwieweit der Vergleich, der mit der Studie geführt werden soll, durch Verzerrung betreffend die Vergleichsgruppen beeinträchtigt ist. Da es in einer einarmigen Studie keine Vergleichsgruppen gibt, spielen Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit keine Rolle und eine Beurteilung nicht möglich.

Bei anderen vergleichenden Studien, aus denen lediglich Ergebnisse aus einem bzw. mehreren Behandlungsarmen deskriptiv dargestellt werden, jedoch kein Vergleich innerhalb der Studie stattfindet, wird aus den o.g. Gründen ebenfalls auf die abschließende Einschätzung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

Für alle historischen Studien wird ebenfalls das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nur tabellarisch und aus formalen Gründen (Vollständigkeit des Dossiers) dargestellt. Dieses Vorgehen ist gerechtfertigt, denn für die durchgeführten historischen Vergleiche ist das Verzerrungspotenzial auf Ebene der ursprünglichen Studie weitgehend irrelevant. Die nicht adjustierten ITCs werden durchgeführt, weil aus verschiedenen Gründen – wie bereits ausgeführt – direkt vergleichende Studien nicht vorliegen und adjustierte indirekte Vergleiche nicht möglich sind. Bei den durchgeführten nicht adjustierten ITCs werden Ergebnisse gegenübergestellt jeweils aus einzelnen Armen oder für bestimmte Patientengruppen aus Studien zur Prüfung der FDC LDV/SOF vs. einzelnen Armen mit einer bestimmten Vergleichstherapie aus historischen Studien. Viel wichtiger als die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist eine Einschätzung, inwieweit die jeweils gegenübergestellten Arme sich in Bezug auf relevante Patientencharakteristika unterscheiden bzw. ähneln. Diese Darstellung findet sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.1 unter der Zwischenüberschrift „Kurze Beschreibung der Studien, die in nicht adjustierten ITCs berücksichtigt wurden“.

ELECTRON (Part 6)

Die hier dargestellten Ergebnisse betreffen den Part 6 der Studie. Die Patienten in den hier betrachteten Studienarmen 16 und 17 wurden zu gleichen Teilen in zwei Gruppen randomisiert. Das Verfahren zur Randomisierung ist nicht näher beschrieben. Die Patienten wurden in den Gruppen 16 und 17 unterschiedlich behandelt mit der FDC LDV/SOF für 12 Wochen (Gruppe 16) oder mit der FDC/LDV/SOF + RBV für 12 Wochen (Gruppe 17). Die Studie wurde offen durchgeführt. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, unerwünschte Ereignisse) erfolgte planmäßig wie vorab definiert. Alle eingeschlossenen Teilnehmer beendeten die Behandlung. Die Auswertung der Ergebnisse zu den Endpunkten SVR und unerwünschte Ereignisse erfolgte jeweils komplett für diese Population (Safety-Analysis Set). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

ELECTRON-2

Die hier dargestellten Ergebnisse betreffen die Kohorte 2 der Studie. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Gruppen randomisiert. Das Verfahren zur Randomisierung ist nicht näher beschrieben. Die Patienten wurden in den beiden Studienarmen der Kohorte 2 unterschiedlich behandelt mit der FDC LDV/SOF für 12 Wochen oder mit der FDC/LDV/SOF + RBV für 12 Wochen. Die Studie wurde offen durchgeführt. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, unerwünschte Ereignisse) erfolgte planmäßig wie vorab definiert. Alle eingeschlossenen Teilnehmer beendeten die Behandlung. Die Auswertung der Ergebnisse zu den Endpunkten SVR und unerwünschte Ereignisse erfolgte jeweils komplett für diese Population (Full-Analysis- bzw. Safety-Analysis Set). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

GS-US-337-0121

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme verteilt. Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Web-Response-Systems (IWRS) stratifiziert nach dem HCV-Subtyp (1a, 1b, gemischt) und der Art des Ansprechens auf die vorherige HCV-Therapie (HCV-RNA nie unter der Nachweisgrenze vs. HCV-RNA unter der Nachweisgrenze). Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, unerwünschte Ereignisse) erfolgte planmäßig wie vorab definiert. Die Behandlung erfolgte doppelblind und war in beiden Armen unterschiedlich. In einem Arm erhielten die Patienten über 24 Wochen die FDC LDV/SOF und Placebo, im anderen Arm wurden sie über 12 Wochen mit Placebo behandelt und daran anschließend über weitere 12 Wochen mit der FDC LDV/SOF + RBV. Von den randomisierten Patienten beendeten alle Patienten die Behandlung bis auf einen, der während der 12-wöchigen Placebophase die Behandlung wegen eines UE abbrach. Die Analyse für den primären Endpunkt (SVR12) wurde nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte

Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

ION-1

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 in vier Gruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Web-Response-Systems (IWRS) stratifiziert nach Zirrhosestatus (ja/nein) und HCV-Subgenotyp (1a/1b). Die Patienten wurden in den vier Studienarmen unterschiedlich behandelt mit der FDC LDV/SOF für 12 Wochen bzw. 24 Wochen oder mit der FDC/LDV/SOF + RBV für 12 bzw. 24 Wochen. Die Studie wurde offen durchgeführt. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, unerwünschte Ereignisse) erfolgte planmäßig wie vorab definiert. Von den insgesamt 870 randomisierten Patienten wurde 865 behandelt. Die Auswertung der Ergebnisse zu den Endpunkten SVR und unerwünschte Ereignisse erfolgte jeweils komplett für die Population der randomisierten und behandelten Patienten (Full-Analysis- bzw. Safety-Analysis Set). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

ION-2

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 in vier Gruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Web-Response-Systems (IWRS) stratifiziert nach HCV-Subgenotyp (1a/1b), Zirrhosestatus (ja/nein) und Ansprechen auf die vorherige Behandlung (Non-Response vs. Breakthrough/partieller Response). Die Patienten wurden in den vier Studienarmen unterschiedlich behandelt mit der FDC LDV/SOF für 12 Wochen bzw. 24 Wochen oder mit der FDC/LDV/SOF + RBV für 12 bzw. 24 Wochen. Die Studie wurde offen durchgeführt. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, unerwünschte Ereignisse) erfolgte planmäßig wie vorab definiert. Von den insgesamt 441 randomisierten Patienten wurde 440 behandelt. Die Auswertung der Ergebnisse zu den Endpunkten SVR und unerwünschte Ereignisse erfolgte jeweils komplett für die Population der randomisierten und behandelten Patienten (Full-Analysis- bzw. Safety-Analysis Set). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

ION-3

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in drei Gruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Web-Response-Systems (IWRS) stratifiziert nach HCV-Subgenotyp (1a/1b). Die Patienten wurden in den drei Studienarmen unterschiedlich behandelt mit der FDC LDV/SOF für 8 Wochen bzw. 12 Wochen oder mit der FDC/LDV/SOF + RBV für 8 Wochen. Die Studie wurde offen durchgeführt. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, unerwünschte Ereignisse) erfolgte planmäßig wie vorab definiert. Die Auswertung der Ergebnisse zu den Endpunkten SVR und

unerwünschte Ereignisse erfolgte jeweils komplett für die Population der randomisierten und behandelten Patienten (Full-Analysis- bzw. Safety-Analysis Set). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

LONESTAR

Die Studie umfasst zwei Kohorten. In der Kohorte 1 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 in drei Gruppen randomisiert. Die Patienten wurden in den drei Studienarmen unterschiedlich behandelt mit der FDC LDV/SOF für 8 Wochen bzw. 12 Wochen oder mit der FDC/LDV/SOF + RBV für 8 Wochen. In der Kohorte 2 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 in zwei Gruppen randomisiert. Die Patienten wurden in den zwei Studienarmen unterschiedlich behandelt mit der FDC LDV/SOF für 12 Wochen oder mit der FDC/LDV/SOF + RBV für 12 Wochen. Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert nach HCV-Subgenotyp (1a/1b) und in der Kohorte 2 zusätzlich nach Zirrhosestatus (ja/nein). Die Randomisierung erfolgte zentral. Die Studie wurde offen durchgeführt. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, unerwünschte Ereignisse) erfolgte planmäßig wie vorab definiert. Alle randomisierten Patienten wurden behandelt. Die Auswertung der Ergebnisse zu den Endpunkten SVR und unerwünschte Ereignisse erfolgte jeweils komplett für die randomisierten und behandelten Patienten (Full-Analysis- bzw. Safety-Analysis Set). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Studie wurde nur an einem Studienzentrum durchgeführt, ein darauf basierendes Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszuschließen.

GS-US-337-0113 (Japan)

In die Studie wurden sowohl therapie-naive als auch therapieerfahrene Patienten aufgenommen, die jeweils getrennt im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden. Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Web-Response-Systems (IWRS) stratifiziert nach Zirrhosestatus (ja/nein) und für die therapieerfahrenen Patienten zusätzlich nach Ansprechen auf die vorherige Therapie (Non-Response vs. Breakthrough/Relaps vs. Interferon-intolerant). Die Patienten wurden in den jeweils zwei Studienarmen unterschiedlich behandelt mit der FDC LDV/SOF für 12 Wochen oder mit der FDC/LDV/SOF + RBV für 12 Wochen. Die Studie wurde offen durchgeführt. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, unerwünschte Ereignisse) erfolgte planmäßig wie vorab definiert. Von den 341 Patienten wurden alle behandelt. Die Auswertung der Ergebnisse zu den Endpunkten SVR und unerwünschte Ereignisse erfolgte jeweils komplett für die Population der randomisierten und behandelten Patienten (Full-Analysis- bzw. Safety-Analysis Set). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

SOLAR-1

In den 7 Gruppen, der Studie wurden die Patienten jeweils im Verhältnis 1:1 randomisiert einem der beiden Behandlungsarme zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Web-Response-Systems (IWRS). Die Patienten wurden in den jeweils zwei Studienarmen unterschiedlich behandelt mit der FDC LDV/SOF + RBV entweder für 12 oder 24 Wochen. Die Behandlung erfolgte offen. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, unerwünschte Ereignisse) erfolgte planmäßig wie vorab definiert. Aus der Kohorte A (Patienten mit dekompenzierter Zirrhose vor Transplantation) brachen insgesamt 6 Teilnehmer die Behandlung vorzeitig wegen einer Lebertransplantation ab (2 in Gruppe 1 mit 24 Wochen Therapie, 1 in Gruppe 2 mit 12 Wochen Therapie und 3 in Gruppe 2 mit 24 Wochen Therapie) und wurden für die Analyse von SVR nicht berücksichtigt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Durch den Ausschluss von Patienten wegen Studienabbruch ist kein Verzerrungspotenzial auf Studienebene anzunehmen, da der Anteil der Patienten gering ist. Es ergeben sich somit keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte – weitere Untersuchungen

Studie	Mortalität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität				Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR)	Unerwünschte Ereignisse
		SF-36	CLDQ-HCV	FACIT-F	WPAI		
Studien zum FDC LDV/SOF							
ELECTRON (Part 6)	nein	nein	nein	nein	nein	ja ¹⁾	ja
ELECTRON-2	nein	nein	nein	nein	nein	ja ¹⁾	ja
ERADICATE	nein	nein	nein	nein	nein	ja ¹⁾	ja
ION-1	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja
ION-2	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja
ION-3	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja
LONESTAR	nein	nein	nein	nein	nein	ja ¹⁾	ja
GS-US-337-0113 (Japan)	nein	ja ²⁾	nein	nein	nein	ja ¹⁾	ja
GS-US-337-0121	nein	ja ³⁾	ja ³⁾	ja ³⁾	ja ³⁾	ja ¹⁾	ja
SOLAR-1	nein	nein	nein	nein	nein	ja ¹⁾	ja
Historische Studien mit den Vergleichstherapien							
ADVANCE	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja
ATTAIN	nein	nein	nein	nein	ja ⁴⁾	ja	ja
Bronowicki 2014	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja
COMMAND-1	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja
Flamm 2013	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja
ILLUMINATE	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja
JUMP-C	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja
Laguno 2004	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja
Laguno 2009	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja

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

Studie	Mortalität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität				Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR)	Unerwünschte Ereignisse
		SF-36	CLDQ-HCV	FACIT-F	WPAI		
Manns 2014	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja
Marcellin 2011	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja
OPTIMIZE	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja
PROPEL	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja
QUEST-1	nein	nein	nein	nein	ja ⁴⁾	ja	ja
QUEST-2	nein	nein	nein	nein	ja ⁴⁾	ja	ja
REALIZE	nein	nein	nein	nein	ja ⁴⁾	ja	ja
RESPOND-2	nein	nein	nein	nein	ja ⁴⁾	ja	ja
Rodriguez-Torres 2012	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja
SPRINT-1	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja
SPRINT-2	nein	nein	nein	nein	ja ⁴⁾	ja	ja
Sulkowski 2013a	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja
Sulkowski 2013b	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja
1) Zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung lagen zu diesem Endpunkt nur Ergebnisse zu SVR12 vor. 2) Ergebnisse zur Lebensqualität aus dieser Studie werden im vorliegenden Dossier nicht dargestellt. 3) Ergebnisse lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor. 4) Es wurden keine relevanten Ergebnisse zu in Abschnitt 4.2.5.2 definiertem Endpunkt angegeben. Für die Studien QUEST-1 und QUEST-2 lagen Ergebnisse zum WPAI: Hep C vor, doch aufgrund anderer Analysemethoden als in den Studien mit der ION-1 und ION-3 ist ein Vergleich nicht möglich.							

4.3.2.3.1 Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von SVR - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit der FDC LDV/SOF	
ELECTRON (Part 6)	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 12 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Roche COBAS AmpliPrep/COBAS HCV TaqMan Assay; LOD: 15 IU/mL) ist.
ELECTRON-2	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 12 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Roche COBAS AmpliPrep/COBAS HCV TaqMan Assay; LOD: 15 IU/mL) ist.
ERADICATE	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 12 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze (LLOQ) liegt.
ION-1	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0; LLOQ: 25 IU/mL) ist.
ION-2	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0; LLOQ: 25 IU/mL) ist.
ION-3	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0; LLOQ: 25 IU/mL) ist.
LONESTAR	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 12 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0; LLOQ: 25 IU/mL) ist.
GS-US-337-0113 (Japan)	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 12 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0; LLOQ: 25 IU/mL) ist.
GS-US-337-0121	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 12 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0) ist.
SOLAR-1	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 12 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0) ist.
Historische Studien mit den Vergleichstherapien	

ADVANCE	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LOD: 10 IU/mL) ist.
ATTAIN	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 12 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA unter der Nachweisgrenze, also < 25 IU/ml ist.
Bronowicki 2014	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LOD: 10 IU/mL) ist.
COMMAND-1	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, LLOQ: 25 IU/mL)
Flamm 2013	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL; LOD 9,3 IU/mL) ist.
ILLUMINATE	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL; LOD: etwa 10-15 IU/mL) ist.
JUMP-C	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas AmpliPrep/ Cobas TaqMan HCV Test; LOD: 15 IU/mL) ist.
Laguno 2004	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Roche Cobas AmpliPrep/Cobas Amplicor HCV Monitor Test v2.0; LOD: 50 copies/mL) ist.
Laguno 2009	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Siemens Versant HCV-RNA v3.0; LOD: 30 IU/mL) ist.
Manns 2014	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; RNA <15,1 IU/ml) ist.
Marcellin 2011	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL) ist.
OPTIMIZE	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 12 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL)
PROPEL	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v1.0; LOD: 15 IU/mL) ist.

QUEST-1	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA unter der Nachweisgrenze, also < 25 IU/ml ist.
QUEST-2	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA unter der Nachweisgrenze, also < 25 IU/ml ist.
REALIZE	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL) ist.
RESPOND-2	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL; LOD 9,3 IU/mL) ist.
Rodriguez-Torres 2012	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LOD: 20 IU/mL) ist.
SPRINT-1	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Roche Cobas AmpliPrep/Cobas HCV TaqMan Assay; LOD: 15 IU/mL) ist.
SPRINT-2	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL; LOD: 9,3 IU/mL) ist.
Sulkowski 2013a	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV/HPS Test Version 2.0 (LLOQ: 25 IU/mL; LOD: 9,3 IU/ml) ist.
Sulkowski 2013b	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL, LOD: 15 IU/mL) ist.
1) Für diese Studien lagen zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung erst Daten zum Endpunkt SVR12 vor. Der Nachweis für diesen Endpunkt wurde jeweils genauso geführt wie für SVR24 (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze wie für SVR24 definiert), nur dass der Nachweis zu einem anderen Zeitpunkt geschah. LOD: limit of detection (Nachweisgrenze); LLOQ: limit of quantification (untere Quantifizierungsgrenze)	

Mit Ausnahme der Studien ATTAIN und OPTIMIZE konnte aus allen historischen Studien der Endpunkt SVR24 berücksichtigt werden. Für die Studien mit der FDC LDV/SOF ist für die Studie ERADICATE die Erhebung von SVR12, nicht jedoch SVR24 vorgesehen. Unter die Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit der FDC LDV/SOF konnte für die Studien ION-1, ION-2, ION-3 für die Gesamtpopulationen der dargestellten Studienarme SVR24 berücksichtigt werden; für alle weiteren Studien sowie für Subgruppen standen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung Ergebnisse nur für SVR12 zur Verfügung.

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.

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass der Endpunkt SVR weitgehend verzerrungsfrei erhoben werden kann, da mit einem jeweils standardisierten Test in Blutproben der Patienten geprüft wird, ob die HCV-RNA unter der jeweilige Nachweisgrenze des angewandten Tests liegt. Dazu wird international in der Regel das gleiche Test-Kit eingesetzt. Da es lediglich um eine ja/nein-Entscheidung geht (HCV-RNA nachweisbar oder nicht), gibt es keinerlei Ermessensspielräume oder Interpretationsmöglichkeiten im Hinblick auf das Testergebnis. Es ist außerdem nicht zu erwarten, dass die Viruselimination Placebo-Effekten unterliegt. Eine unverblindete Behandlung sollte daher das Testergebnis nicht beeinflussen. Die untere Nachweisgrenze der in den einzelnen Studien verwendeten Tests variiert (zwischen 5 und 30 IU/ml). Entsprechend der deutschen Leitlinie, die derzeit überprüft wird, ist der Einsatz eines hochsensitiven Assays zu fordern, bei dem die Nachweisgrenze unter 50 IU/ml liegt (6). Diese Anforderung wird durch alle eingeschlossenen Studien erfüllt.

Studien mit der FDC LDV/SOF

Für die Studien des pharmazeutischen Unternehmers galt in Bezug auf Missing Values für den Endpunkt SVR24 in der Regel Folgendes: Falls nach der letzten Dosis von Studienmedikation keine HCV-RNA bestimmt wurde, wurden die Patienten als Therapieversager bewertet (Endpunkt SVR nicht erreicht). Bei Patienten, die ein anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende erreicht haben (SVR12), für die jedoch keine HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende bestimmt wurde, wurde angenommen, dass sie SVR24 erreicht haben. Die mögliche Verzerrung ist jedoch wegen der hohen Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 als gering anzusehen (s. Abschnitt 4.2.5.2).

Randomisierte Studien

Für die Anwendung der FDC LDV/SOF werden für die Beurteilung des Nutzens bzw. Zusatznutzens Studienarme aus folgenden randomisierten Studien in nicht adjustierten ITCs berücksichtigt: ELECTRON (Part 6), GS-US-337-0121, ION-1, ION-2, ION-3 und LONESTAR. Aus der Studie ELECTRON-2 werden Teilergebnisse berichtet. Ergebnisse aus der Studie SOLAR-1 werden für die zulassungskonform behandelten Studienarme nicht vergleichend dargestellt. Ergebnisse aus der Studie GS-US-337-0113 werden der Vollständigkeit halber dargestellt. Mit Ausnahme der Studie GS-US-337-0121 wurden alle Studien offen durchgeführt. Allerdings ist nicht zu erwarten, dass die Kenntnis der Behandlung den Endpunkt beeinflusst hätte, denn der Endpunkt wurde anhand einer Blutprobe erhoben, aus der mittels eines festgelegten Verfahrens in einem geeigneten Labor eine Bestimmung der HCV-RNA erfolgte. Bei der Beurteilung des Ergebnisses gab es keinen Spielraum, da der Endpunkt dadurch definiert ist, dass keine HCV-RNA nachweisbar ist. In keiner der Studien wurde das ITT-Prinzip umgesetzt, da in die Analyse nur Patienten eingingen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (Full-Analysis-Set). Wie bereits

im Abschnitt 4.3.2.3.2.2 dargestellt wurde, ist die Anzahl der Patienten die nicht im Full-Analysis-Set berücksichtigt wurden, in allen Studien sehr gering. Für den Endpunkt SVR aus diesen Studien wird daher das Verzerrungspotenzial als gering angesehen.

Einarmige Studie

Die Studie ERADICATE wurde quasi einarmig durchgeführt, auch wenn zwei Gruppen unterschieden werden. In Bezug auf die Erhebung des Endpunkts SVR gelten die Ausführungen für die randomisierten Studien mit der FDC LDV/SOF. Die Ergebnisse der Studie wurden nach dem ITT-Prinzip ausgewertet. Alle in die Studie eingeschlossen Patienten wurden auch behandelt und gingen in die Analyse ein. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt aus dieser Studie ist als gering anzusehen.

Historische Studien

Ob in den Vollpublikationen der historischen Vergleichstudien eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung erfolgte, kann nicht abschließend geklärt werden, da die Definitionen und Vorgaben der jeweiligen Studienprotokolle nicht bekannt sind und nur wenige Informationen über die Studienplanung und die Berichterstattung der Endpunkte bekannt ist. Anhand der vorliegenden Vollpublikationen liegen keine Hinweise einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung vor.

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

Interventionelle Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur Anwendung der FDC bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (SOLAR-1-Studie)

In der Studie SOLAR-1 wurde die Anwendung der FDC LDV/SOF in zwei Kohorten untersucht: In Kohorte A wurde die Anwendung bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose untersucht, bei denen noch keine Lebertransplantation erfolgte (Patienten mit und ohne Position auf Warteliste). In Kohorte B wurde die Anwendung bei Patienten nach Lebertransplantation untersucht, wobei geplant war, die Patienten in fünf verschiedenen Gruppen entsprechend des Fortschritts der Lebererkrankung zu randomisieren (s.o.). Für vier der geplanten fünf Gruppen lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung vorläufige Ergebnisse aus der noch laufenden Studie vor.

In jeweils einem Arm jeder Gruppe dieser Studie erfolgte die Anwendung des zugelassenen Therapieschemas FDC LDV/SOF + RBV über 24 Wochen. Für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ist weder PEG/RBV noch eine PI-basierte Triple-Therapie zugelassen. Ein Vergleich mit einer aktiven antiviralen Behandlung ist daher für diese Patienten nicht möglich. Die Ergebnisse für die Behandlungsarme die jeweils für 24 Wochen mit der FDC LDV/SOF + RBV behandelt wurden, werden daher an dieser Stelle nicht vergleichend dargestellt.

Die Studie SOLAR-1 ist eine noch laufende Studie, für die erst vorläufige Ergebnisse zur Verfügung stehen. Für die Anwendung der FDC LDV/SOF + RBV über 24 Wochen erfolgt die Darstellung auf Basis der Vorträge von Flamm 2014 und Reddy 2014 anlässlich des AASLD 2014 in Boston (136, 137).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen – Ergebnisse der Studie SOLAR-1 bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose, bei denen noch keine Lebertransplantation erfolgt ist

	SOLAR-1			
	LDV/SOF + RBV 24W			
	Prä-Tx CPT B N=27		Prä-Tx CPT C N=20	
	n	%	n	%
Patienten mit SVR	24	89	18	90
Dargestellt sind die Ergebnisse für alle randomisierten Patienten, für die der Endpunkt SVR12 bereits bestimmt werden konnte. CPT: Child-Pugh-Turcotte-Klassifikation der Leberzirrhose (B: Leberfunktion mäßig eingeschränkt, C: Leberfunktion erheblich eingeschränkt), LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, W: Wochen				

Die Ergebnisse für Patienten mit dekompensierter Zirrhose vor Lebertransplantation zeigt Tabelle 4-53. In der Gruppe mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (CPT B) erreichten 24 von 27 Patienten (89%) SVR. Dabei konnte in 2 Fällen SVR nicht nachgewiesen werden, weil die Patienten während der Studie verstarben, in einem Fall handelte es sich um einen Relaps. In der Gruppe mit erheblicher Einschränkung der Leberfunktion konnte für 18 von 20 Patienten (90%) SVR nachgewiesen werden. Hier handelte es sich in einem Fall, in dem SVR nicht erreicht wurde, um einen Relaps, bei dem zweiten Fall konnte SVR nicht nachgewiesen werden, weil der Patient vorher verstarb.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen – Ergebnisse der Studie SOLAR-1 bei Patienten nach Lebertransplantation

	SOLAR-1							
	LDV/SOF + RBV 24W							
	Post-Tx F03-F3 N=56		Post-Tx CPT A N=25		Post-Tx CPT B N=18		Post-Tx CPT C N=3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Patienten mit SVR	55	98	24	96	15	83	2	67
Dargestellt sind die Ergebnisse für alle randomisierten Patienten, für die der Endpunkt SVR12 bereits bestimmt werden konnte.								
F0-F3: Stadium der Leberfibrosierung (F0: keine Fibrose, F1: geringgradige Fibrose, F2: mittelgradige Fibrose, F3: hochgradige Fibrose), CPT: Child-Pugh-Turcotte-Klassifikation der Leberzirrhose (A: Leberfunktion nicht eingeschränkt, B: Leberfunktion mäßig eingeschränkt, C: Leberfunktion erheblich eingeschränkt), LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, W: Wochen								

Die Ergebnisse für die Patienten nach Lebertransplantation zeigt Tabelle 4-54. Von 56 Patienten ohne Zirrhose (Fibrosegrad F0 bis F3) erreichten 55 (98%) SVR, von 25 Patienten mit Zirrhose, aber ohne Einschränkung der Leberfunktion (CPT A) waren es 24 Patienten (96%). Für Patienten mit dekomensierter Zirrhose lag erst für einen Teil Ergebnisse vor. Von den 26 randomisierten Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (CPT B) lagen für 18 Patienten Ergebnisse vor, die zeigen, dass 15 Patienten (83%) SVR erreichten. Von Patienten mit erheblicher Einschränkung der Leberfunktion (CPT C) wurden 4 auf die 24-wöchige Behandlung mit der FDC LDV/SOF + RBV randomisiert. Für 3 Patienten konnte der Endpunkt SVR12 bereits bestimmt werden, mit dem Ergebnis, dass 2 Patienten (67%) diesen Endpunkt erreichten.

Die vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass bei Patienten mit dekomensierter Zirrhose, für die es bislang keine etablierte Möglichkeit gab, das HCV zu eliminieren, mit der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV hohe SVR-Raten erzielt werden können. Mit der FDC LDV/SOF wird somit eine erfolgreiche Behandlung für einen Großteil dieser Patienten möglich.

Randomisierte Studie des pharmazeutischen Unternehmers zur Anwendung der FDC LDV/SOF bei japanischen Patienten

Der Vollständigkeit halber werden an dieser Stelle die Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 für die Studie GS-US-337-0113 (Tabelle 4-55) dargestellt. Die Studie wurde in Japan durchgeführt und es nahmen ausschließlich japanische Patienten teil. Die Studie entspricht nicht dem deutschen Versorgungskontext und wird aus diesem und anderen Gründen (s. Abschnitt 4.3.2.3.2.1 unter der Zwischenüberschrift „Randomisierte Studie des pharmazeutischen Unternehmers bei japanischen Patienten“) nicht für die nicht adjustierten ITCs herangezogen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen – Ergebnisse der Studie GS-US-337-0113 mit ausschließlich japanischen Patienten

GS-US-337-0113 Therapienaive Patienten						GS-US-337-0113 Therapieerfahrene Patienten					
LDV/SOF 12W Patienten mit SVR12			LDV/SOF + RBV 12W Patienten mit SVR12			LDV/SOF 12W Patienten mit SVR12			LDV/SOF + RBV 12W Patienten mit SVR12		
N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
83	83	100	83	80	96,4	88	88	100	87	87	100

Berücksichtigt wurden alle Patienten des Full-Analysis-Set (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und eine Infektion mit GT1 haben)

Außer in dem Arm LDV/SOF + RBV 12W bei therapienaiven Patienten, wo 80 von 83 Patienten (96,4%) SVR12 erreichten, wurde von allen anderen Patienten, therapienaive wie therapieerfahrene, der Endpunkt SVR12 erreicht.

Randomisierte Studie des pharmazeutischen Unternehmers zur Anwendung der FDC LDV/SOF bei Patienten mit CHC durch GT 3 (ELECTRON-2)

In der Studie ELECTRON-2 wurde die 12-wöchige Anwendung der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3 geprüft. Entsprechend der Fachinformation ist die Anwendung der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV über 24 Wochen bei GT 3-Patienten zugelassen, die eine Zirrhose haben oder therapieerfahren sind (1). Ergebnisse aus Studien zu der zulassungskonformen Anwendung über 24 Wochen liegen nicht vor. Ersatzweise werden daher die Ergebnisse für die 12-wöchige Anwendung bei therapienaiven Patienten dargestellt, mit besonderem Fokus auf Patienten mit Zirrhose (s. Tabelle 4-56).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 (FDC LDV/SOF + RBV 12W)

Patientengruppe	ELECTRON-2 LDV/SOF + RBV 12W Patienten mit SVR		
	N	n	%
Alle Patienten der FA-Population mit GT 3	26	26	100
Patienten mit GT 3 und Zirrhose	5	5 ¹⁾	100

1) Ergebnisse für Zirrhosepatienten lagen für diese Patientengruppe zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor. Da jedoch insgesamt die SVR-Rate bei 100% liegt, ist davon auszugehen, dass auch alle Patienten mit Zirrhose SVR12 erreicht haben.

Berücksichtigt wurden Patienten der FA-Population, d.h. Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

FA: Full analysis, GT: Genotyp, LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen, W: Wochen

In der Studie ELECTRON-2 erreichten alle 26 Patienten mit CHC durch GT3 den Endpunkt nach Behandlung mit der FDC LDV/SOF + RBV den Endpunkt SVR12. Im betrachteten Studienarm waren 5 Patienten mit Zirrhose, die ebenfalls alle SVR12 erreichten. Beispielfür eine Therapie mit der Vergleichstherapie sollen hier die Ergebnisse der Anwendung von PEG/RBV über 24 Wochen in der RCT FISSION bei GT 3-Patienten genannt werden (194): Von allen 176 Patienten mit CHC durch GT 3 erreichten 110 (62,5%) SVR12. Unter den 176 Patienten mit GT 3-Infektion waren 37 mit einer Zirrhose, von denen für 11 (29,7%) SVR12 festgestellt wurde.

Therapieerfahrene Patienten mit vorheriger PI-basierter Therapie (PI-Versager)

Die mit der FDC LDV/SOF durchgeführten Studien mit therapieerfahrenen Patienten schlossen auch Patienten ein, die erfolglos mit einer PI-basierten Triple-Therapie behandelt wurden. Die Ergebnisse für diese Patienten sind in den nicht adjustierten ITCs integriert, die unter der nächsten Zwischenüberschrift (Nicht adjustierte ITCs) in diesem Abschnitt dargestellt werden.

Für therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 wurde als Vergleichstherapie die PI-basierte Triple-Therapie festgelegt. Für therapieerfahrene Patienten mit PI-Versagen ist jedoch die PI-basierte Triple-Therapie nicht zweckmäßig, da nach für eine entsprechende Anwendung keine ausreichenden Daten vorliegen (3, 4). Zudem ist nach erfolgloser Anwendung eine Proteasehemmers mit einer Kreuzresistenz zu rechnen (4). Da für Patienten mit PI-Versagen die Anwendung einer PI-basierten Triple-Therapie nicht zweckmäßig ist, werden an dieser Stelle die Ergebnisse für diese Patienten zusätzlich nicht vergleichend dargestellt.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 nach Versagen einer PI-basierten Triple-Therapie

Patientengruppe	LDV/SOF 12W Patienten mit SVR12			LDV/SOF 24W Patienten mit SVR12		
	N	n	%	N	n	%
GS-US-337-0121 ¹⁾	n.z.	n.z.	n.z.	77	75	97
ION-2 ^{2,3)}	66	62	93,4	50	49	98,0
LONESTAR, Kohorte 2 ²⁾	19	18	94,7	n.z.	n.z.	n.z.
1) Berücksichtigt wurden alle randomisierten Patienten. 2) Berücksichtigt wurden Patienten der FA-Population, d.h. Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 3) Angegeben sind nur die Ergebnisse für Patienten mit vorheriger PI-basierter Therapie. FA: Full analysis, GT: Genotyp, LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen, W: Wochen						

Tabelle 4-57 fasst die Ergebnisse aus den Armen randomisierter Studien zusammen, in denen die FDC LDV/SOF in zugelassener Dauer und Dosierung geprüft wurde. In den Studien GS-US337-0121 und LONESTAR (Kohorte 2) wurden ausschließlich Patienten behandelt, die

zuvor erfolglos eine PI-basierte Triple-Therapie erhalten hatten, in der Studie ION-2 waren 60,9% (Behandlung mit der FDC LDV/SOF für 12 Wochen) bzw. 45,9% (Behandlung mit der FDC LDV/SOF für 24 Wochen) der Patienten PI-Versager. In der Studie GS-US337-0121 wurden nur Patienten mit Zirrhose eingeschlossen. Bei Anwendung der FDC LDV/SOF über 12 Wochen erreichten 62 von 66 (93,4%) bzw. 18 von 19 (94,7%) Patienten SVR12. Bei 24-wöchiger Anwendung der FDC LDV/SOF konnte bei 75 von 77 (97%) bzw. 49 von 50 (98%) Patienten SVR festgestellt werden.

Vor dem Hintergrund, dass die für therapieerfahrene Patienten festgelegte Vergleichstherapie PI/PEG/RBV für PI-Versager keine Therapieoption darstellt, weisen die beobachteten Ergebnisse auch ohne Durchführung eines direkten oder indirekten Vergleichs auf den Vorteil der FDC LDV/SOF hin. Zu berücksichtigen ist außerdem, dass die Studie GS-US-337-0121 ausschließlich Patienten mit Zirrhose berücksichtigte und das Vorliegen einer Zirrhose bislang als negativer Prädiktor für den Erfolg einer antiviralen Therapie der CHC galt. Die Patienten der Studie GS-US-337-0121 waren zudem bereits zweimal erfolglos vorbehandelt worden: zunächst mit PEG/RBV, dann mit PI/PEG/RBV.

Nicht adjustierte ITCs

Nachfolgend werden die Ergebnisse der nicht adjustierten ITCs dargestellt. Zur Beschreibung der Vorgehensweise siehe 4.3.2.3 unter der Zwischenüberschrift „Nicht adjustierte indirekte Vergleiche“. Eine Diskussion zum möglichen Verzerrungspotenzial in den nicht adjustierten ITCs durch unterschiedliche Charakteristika der betrachteten Studienarme findet sich unter 4.3.2.3.2.1 unter der Zwischenüberschrift „Kurze Beschreibung der Studien, die in nicht adjustierten ITCs berücksichtigt wurden“. Die nicht adjustierten ITCs werden für folgende Patientengruppen dargestellt:

- Therapienaive Patienten mit CHC durch GT1 ohne Zirrhose: FDC LDV/SOF vs. Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV
- Therapienaive Patienten mit CHC durch GT1 mit Zirrhose: FDC LDV/SOF vs. PEG/RBV
- Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT1: FDC LDV/SOF vs. PI/PEG/RBV
- Therapienaive Patienten mit CHC durch GT1 und HIV-Ko-Infektion: FDC LDV/SOF vs. PEG/RBV

Nicht adjustierte ITCs: Therapienaive Patienten mit CHC durch GT1 (incl. Zirrhose): FDC LDV/SOF vs. Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV

ION-1, ION-3 und LONESTAR (Kohorte 1) vs. historische Studien ADVANCE, ILLUMINATE, Marcellin 2011, OPTIMIZE (TEL-basierte Therapie) und Manns 2014, SPRINT-2 (BOC-basierte Therapie).

Der historische Vergleich stellt gegenüber: Behandlung über 12 Wochen (ION-1, ION-3 und LONESTAR (Kohorte 1)) mit der täglichen Verabreichung der FDC LDV/SOF (90mg LDV und 400 mg SOF) vs. die Vergleichstherapie, also die Anwendung einer Response-gesteuerten der Proteasehemmer-basierten Triple-Therapie entsprechend den Angaben der jeweiligen Fachinformation. Die Anwendung von TEL/PEG/RBV wird durch die Studien ADVANCE, ILLUMINATE, Marcellin 2011 und OPTIMIZE abgebildet. Die Anwendung von BOC/PEG/RBV findet sich in den Studien Manns 2014 sowie SPRINT-2.

In den meisten berücksichtigten Studien wurden auch Patienten mit Zirrhose behandelt. Allerdings war der Anteil dieser Patienten jeweils gering und erreichte maximal 15,9% (siehe Tabelle 4-46). Wegen des geringen Anteils von Patienten mit Zirrhose werden auch die Studienarme mit Zirrhosepatienten als geeignet für die Darstellung von SVR bei Patientenpopulationen ohne Zirrhose angesehen. Der mögliche Einfluss der unterschiedlichen Zirrhosehäufigkeit wird diskutiert.

Bei einer Therapiedauer von **12 Wochen mit der FDC LDV/SOF** erreichten 405 von 415 Patienten (97,6%) SVR24 bzw. SVR12 (Tabelle 4-58). Die SVR-Rate liegt in den historischen Studien zwischen 60,6 und 92%. Gepoolt über alle historischen Studienarme erreichten insgesamt 1382 von 1843 Patienten (75,0%) SVR24 bzw. SVR12. Daraus ergibt sich ein RR von 1,3 (95%KI 1,26;1,34). Berücksichtigt man nur die Arme mit BOC-basierter Triple-Therapie, dann wurde SVR24 von 262 von 403 Patienten (65,0%) erreicht. Für diesen Vergleich liegt das RR bei 1,5 (95% KI1,4;1,62). In den Studienarmen, in denen ein TEL-basiertes Regime geprüft wurde, konnte für 1120 von 1440 Patienten (77,8%) SVR24 bzw. SVR12 festgestellt werden. In diesem Vergleich lag das RR bei 1,25 (95%KI 1,22;1,29).

Für therapienaive Patienten ohne Zirrhose kann auch eine Therapie über nur 8 Wochen mit der FDC LDV/SOF in Betracht gezogen werden. Bei **8-wöchiger Anwendung der FDC LDV/SOF** erreichten 221 von insgesamt 235 Patienten (94,0%) SVR24 bzw. SVR12 (Tabelle 4-59). Für die historischen Studien ergeben sich die o.g. Patientenzahlen, die Werte für RR differieren geringfügig: Bei Einbeziehung aller historischen Studienarme liegt das RR für den Vergleich FDC LDV/SOF vs. PI/PEG/RBV bei 1,25 (95%KI 1,2;1,31). Unter Berücksichtigung nur der Studienarme mit BOC/PEG/RBV wurde das RR mit 1,45 berechnet (95%KI 1,34;1,56) und für die Berücksichtigung nur der Studienarme mit TEL/PEG/RBV ergab sich ein RR von 1,21 (95%KI 1,16;1,26).

Mögliches Verzerrungspotenzial

In den Studienarmen mit der FDC LDV/SOF wurden mit 95 bis 99% sehr hohe SVR-Raten beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Ergebnisse allein darauf beruhen, dass in den Studien überwiegend Patienten mit positiven Prädiktoren für einen Therapieerfolg behandelt wurden. Bspw. war in dem Studienarm aus der Studie ION-1 der Anteil von Patienten mit Zirrhose mit 15,9% am höchsten und dennoch wurde in diesem Studienarm mit 99,4% das beste Ergebnis für SVR24 überhaupt erzielt. In den FDC-Studien war außerdem jeweils der Anteil von Patienten mit einem IL28B-Genotyp non-CC höher und Patienten mit hoher Virus-

last waren in der Mehrzahl. Die Mehrheit der Patienten in den FDC-Studien war außerdem älter als die Patienten in den Studienarmen mit der Vergleichstherapie (s. Tabelle 4-46).

Die Spanne der SVR-Raten von rund 61 bis 92% in den Studienarmen mit der Vergleichstherapie gibt bereits einen Hinweis darauf, dass die Patientenpopulationen möglicherweise nicht homogen waren. Mit 61 bzw. 66% waren die SVR-Raten in den Studienarmen mit BOC/PEG/RBV ähnlich hoch. In beiden Studienarmen waren keine oder kaum Patienten mit Zirrhose berücksichtigt und das mediane Alter der Patienten war ebenfalls vergleichbar. In dem hier berücksichtigten Arm aus der Studie SPRINT-2 war der Anteil der Männer höher als in dem Arm BOC + PR aus der Studie Manns 2014 und der Anteil von Patienten mit hoher Viruslast deutlich höher (s. Tabelle 4-46). Im Vergleich zu den Studien mit der FDC LDV/SOF und auf Basis der beurteilten Charakteristika gibt es keinen Hinweis, dass bei den mit der BOC-basierten Therapie behandelten Patienten prinzipiell ein schlechteres Ansprechen auf die antivirale Therapie der CHC zu erwarten wäre.

Bei den Studienarmen mit TEL-basierter Therapie liegen die SVR-Raten in den verschiedenen Studienarmen zwischen 64 und 92%. Diese beiden Extremwerte finden sich jedoch in einer Studie (ILLUMINATE) und sie zeigen aufgesplittet die Ergebnisse für Patienten ohne frühes virologisches Ansprechen (SVR-Rate 64%) und mit frühem virologischen Ansprechen (SVR-Rate 92%). Fasst man beide Gruppen zusammen, wie es bei der Gesamtbetrachtung von therapienaiven Patienten ohne Zirrhose, die eine reponsegesteuerte Therapie erhalten, der Fall wäre, dann liegt die SVR-Rate bei 80% und gliedert sich damit in den Bereich der übrigen TEL-Studienarme ein, wo SVR-Raten zwischen 75 und 85% erreicht wurden. Alle Studienarme mit TEL-basierter Therapie umfassten Patienten mit Zirrhose (zwischen 2 und 15%; s. Tabelle 4-46). In den Studienarmen mit den niedrigsten Anteilen von Zirrhosepatienten (Marcellin 2011) wurden die höchsten SVR-Raten erreicht, allerdings waren in dieser Studie die Patienten auch relativ jünger als in anderen Studienarmen. Umgekehrt waren die SVR-Raten in den Studienarmen aus der Studie OPTIMIZE (Anteil von Zirrhosepatienten 15 bzw. 13%) sogar etwas höher als in dem Arm aus der Studie ADVANCE mit einem Anteil von nur 7% Zirrhosepatienten. Es ist also nicht sehr wahrscheinlich, dass die beobachteten Schwankungen der SVR-Raten vorrangig auf den unterschiedlichen Anteil von Zirrhosepatienten zurückzuführen sind. Mögliche Verzerrungen durch die Verteilung des IL28B-Genotyps können nicht beurteilt werden, weil entsprechende Angaben fehlen. In Bezug auf den Anteil von Patienten mit hoher Viruslast finden sich ähnliche Verteilungen wie bei den FDC-Studien. Es gibt also auch für die TEL-Studienarme keinen Hinweis darauf, dass auf Basis der beurteilten Charakteristika prinzipiell ein schlechteres Ansprechen auf die antivirale Therapie zu erwarten wäre.

Fazit

Sowohl bei 12- als auch bei 8-wöchiger Anwendung zeigt sich in für das Erreichen von SVR ein Vorteil für die FDC LDV/SOF gegenüber der Vergleichstherapie, d.h. der Anwendung der einer Triple-Therapie mit BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV. Die betrachteten Informationen zu den Patientencharakteristika geben weder einen Hinweis darauf, dass in den Studienarmen mit der Vergleichstherapie prinzipiell ein schlechteres, noch dass in den Studienarmen

mit der FDC LDV/SOF prinzipiell ein besseres Ansprechen auf die antivirale Therapie zu erwarten wäre.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 (Studien LONESTAR und OPTIMIZE) bzw. SVR24 (alle übrigen Studien) aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV).

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie ¹⁾	Studien-arm	N	n	%	Studie ²⁾	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 12W	180	179	99,44	ADVANCE	Gruppe A: T12PR/PR48	363	271	74,66	1,33 [1,25;1,42]	60,77 [8,39;439,97]	0,25 [0,25;0,25]
ION-1	LDV/SOF 12W	180	179	99,44	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	149	91,98	1,08 [1,03;1,13]	15,62 [2,02;120,78]	0,07 [0,07;0,08]
ION-1	LDV/SOF 12W	180	179	99,44	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	76	64,41	1,54 [1,35;1,77]	98,92 [13,37;731,86]	0,35 [0,35;0,35]
ION-1	LDV/SOF 12W	180	179	99,44	Manns 2014	Gruppe 5: BOC + PR	66	40	60,61	1,64 [1,35;1,99]	116,35 [15,33;882,84]	0,39 [0,38;0,4]
ION-1	LDV/SOF 12W	180	179	99,44	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	34	85,00	1,17 [1,03;1,33]	31,59 [3,68;270,79]	0,14 [0,14;0,15]
ION-1	LDV/SOF 12W	180	179	99,44	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	34	80,95	1,23 [1,06;1,42]	42,12 [5,1;347,74]	0,18 [0,18;0,19]
ION-1	LDV/SOF 12W	180	179	99,44	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	33	82,50	1,21 [1,04;1,39]	37,97 [4,52;318,86]	0,17 [0,16;0,18]
ION-1	LDV/SOF 12W	180	179	99,44	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	32	82,05	1,21 [1,05;1,4]	39,16 [4,66;329,11]	0,17 [0,17;0,18]
ION-1	LDV/SOF 12W	180	179	99,44	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	315	245	77,78	1,28 [1,2;1,36]	51,14 [7,04;371,65]	0,22 [0,22;0,22]
ION-1	LDV/SOF 12W	180	179	99,44	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	321	246	76,64	1,3 [1,22;1,38]	54,57 [7,52;396,21]	0,23 [0,23;0,23]

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie ¹⁾	Studien-arm	N	n	%	Studie ²⁾	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 12W	180	179	99,44	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/PEG2b/RB RGT	337	222	65,88	1,51 [1,4;1,63]	92,73 [12,82;670,46]	0,34 [0,33;0,34]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	208	96,30	ADVANCE	Gruppe A: T12PR/PR48	363	271	74,66	1,29 [1,21;1,38]	8,83 [4,19;18,59]	0,22 [0,22;0,22]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	208	96,30	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	149	91,98	1,05 [0,99;1,1]	2,27 [0,92;5,61]	0,04 [0,04;0,04]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	208	96,30	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	76	64,41	1,5 [1,3;1,71]	14,37 [6,45;31,99]	0,32 [0,31;0,32]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	208	96,30	Manns 2014	Gruppe 5: BOC + PR	66	40	60,61	1,59 [1,31;1,93]	16,9 [7,14;40]	0,36 [0,35;0,36]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	208	96,30	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	34	85,00	1,13 [0,99;1,29]	4,59 [1,5;14,05]	0,11 [0,11;0,12]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	208	96,30	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	34	80,95	1,19 [1,02;1,38]	6,12 [2,15;17,39]	0,15 [0,15;0,16]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	208	96,30	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	33	82,50	1,17 [1,01;1,35]	5,52 [1,88;16,22]	0,14 [0,13;0,15]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	208	96,30	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	32	82,05 %	1,17 [1,01;1,36]	5,69 [1,93;16,76]	0,14 [0,13;0,15]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	208	96,30	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	315	245	77,78	1,24 [1,16;1,32]	7,43 [3,49;15,8]	0,19 [0,18;0,19]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	208	96,30	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	321	246	76,64	1,26 [1,18;1,34]	7,93 [3,74;16,81]	0,2 [0,2;0,2]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	208	96,30	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/PEG2b/RB RGT	337	222	65,88	1,46 [1,35;1,59]	13,47 [6,42;28,26]	0,3 [0,3;0,31]

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie ¹⁾	Studien-arm	N	n	%	Studie ²⁾	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	18	94,74	ADVANCE	Gruppe A: T12PR/PR48	363	271	74,66	1,27 [1,12;1,43]	6,11 [0,8;46,41]	0,2 [0,19;0,21]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	18	94,74	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	149	91,98	1,03 [0,92;1,16]	1,57 [0,19;12,72]	0,03 [0,02;0,03]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	18	94,74	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	76	64,41	1,47 [1,24;1,75]	9,95 [1,28;77,17]	0,3 [0,29;0,31]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	18	94,74	Manns 2014	Gruppe 5: BOC + PR	66	40	60,61	1,56 [1,25;1,95]	11,7 [1,47;93,03]	0,34 [0,33;0,35]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	18	94,74	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	34	85,00	1,11 [0,94;1,32]	3,18 [0,35;28,46]	0,1 [0,09;0,11]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	18	94,74	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	34	80,95	1,17 [0,98;1,4]	4,24 [0,49;36,58]	0,14 [0,13;0,15]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	18	94,74	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	33	82,50	1,15 [0,96;1,37]	3,82 [0,43;33,53]	0,12 [0,11;0,13]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	18	94,74	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	32	82,05	1,15 [0,96;1,38]	3,94 [0,45;34,6]	0,13 [0,11;0,14]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	18	94,74	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	315	245	77,78	1,22 [1,08;1,38]	5,14 [0,67;39,2]	0,17 [0,16;0,18]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	18	94,74	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	321	246	76,64	1,24 [1,09;1,4]	5,49 [0,72;41,79]	0,18 [0,17;0,19]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	18	94,74	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/PEG2b/ RB RGT	337	222	65,88	1,44 [1,26;1,64]	9,32 [1,23;70,73]	0,29 [0,28;0,3]
Gesamt		415	405	97,59	Gesamt		1843	1382	74,99	1,3 [1,26;1,34]	13,51 [7,15;25,52]	0,23 [0,23;0,23]

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

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie ¹⁾	Studien-arm	N	n	%	Studie ²⁾	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
Gesamt		415	405	97,59	Gesamt (nur BOC-Studien)		403	262	65,01	1,5 [1,4;1,62]	21,8 [11,27;42,17]	0,33 [0,32;0,33]
Gesamt		415	405	97,59	Gesamt (nur TEL-Studien)		1440	1120	77,78	1,25 [1,22;1,29]	11,57 [6,1;21,94]	0,2 [0,2;0,2]
1) SVR12 für Studie LONESTAR, SVR24 für ION-1 und ION-3												
2) SVR12 für Studie OPTIMIZE, SVR24 für alle übrigen Studien												

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 (Studien LONESTAR und OPTIMIZE) bzw. SVR24 (alle übrigen Studien) aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 8W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie ¹⁾	Studienarm	N	n	%	Studie ²⁾	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	202	93,95	ADVANCE	Gruppe A: T12PR/PR48	363	271	74,66	1,26 [1,17;1,35]	5,28 [2,87;9,7]	0,19 [0,19;0,19]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	202	93,95	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	149	91,98	1,02 [0,97;1,08]	1,36 [0,61;3,01]	0,02 [0,02;0,02]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	202	93,95	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	76	64,41	1,46 [1,27;1,68]	8,59 [4,37;16,88]	0,3 [0,29;0,3]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	202	93,95	Manns 2014	Gruppe 5: BOC + PR	66	40	60,61	1,55 [1,27;1,89]	10,1 [4,78;21,32]	0,33 [0,33;0,34]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	202	93,95	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	34	85,00	1,11 [0,97;1,26]	2,74 [0,98;7,71]	0,09 [0,08;0,1]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	202	93,95	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	34	80,95	1,16 [1;1,35]	3,66 [1,41;9,48]	0,13 [0,12;0,14]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	202	93,95	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	33	82,50	1,14 [0,98;1,32]	3,3 [1,22;8,87]	0,11 [0,11;0,12]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	202	93,95	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	32	82,05	1,15 [0,98;1,33]	3,4 [1,26;9,16]	0,12 [0,11;0,13]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	202	93,95	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	315	245	77,78	1,21 [1,13;1,29]	4,44 [2,39;8,26]	0,16 [0,16;0,16]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	202	93,95	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	321	246	76,64	1,23 [1,14;1,31]	4,74 [2,55;8,78]	0,17 [0,17;0,17]

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie ¹⁾	Studienarm	N	n	%	Studie ²⁾	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	202	93,95	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/PEG2b/RB RGT	337	222	65,88	1,43 [1,31;1,55]	8,05 [4,4;14,73]	0,28 [0,28;0,28]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	19	95,00	ADVANCE	Gruppe A: T12PR/PR48	363	271	74,66	1,27 [1,13;1,43]	6,45 [0,85;48,86]	0,2 [0,2;0,21]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	19	95,00	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	149	91,98	1,03 [0,92;1,15]	1,66 [0,21;13,39]	0,03 [0,02;0,04]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	19	95,00	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	76	64,41	1,48 [1,25;1,74]	10,5 [1,36;81,23]	0,31 [0,3;0,31]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	19	95,00	Manns 2014	Gruppe 5: BOC + PR	66	40	60,61	1,57 [1,26;1,95]	12,35 [1,56;97,94]	0,34 [0,33;0,36]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	19	95,00	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	34	85,00	1,12 [0,95;1,32]	3,35 [0,38;29,97]	0,1 [0,09;0,11]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	19	95,00	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	34	80,95	1,17 [0,98;1,4]	4,47 [0,52;38,51]	0,14 [0,13;0,15]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	19	95,00	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	33	82,50	1,15 [0,97;1,37]	4,03 [0,46;35,3]	0,13 [0,11;0,14]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	19	95,00	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	32	82,05	1,16 [0,97;1,38]	4,16 [0,47;36,43]	0,13 [0,12;0,14]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	19	95,00	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	315	245	77,78	1,22 [1,09;1,37]	5,43 [0,71;41,27]	0,17 [0,17;0,18]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	19	95,00	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	321	246	76,64	1,24 [1,1;1,39]	5,79 [0,76;43,99]	0,18 [0,18;0,19]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	19	95,00	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/PEG2b/RB RGT	337	222	65,88	1,44 [1,27;1,64]	9,84 [1,3;74,45]	0,29 [0,29;0,3]

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

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie ¹⁾	Studienarm	N	n	%	Studie ²⁾	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
Gesamt		235	221	94,04	Gesamt		1843	1382	74,99	1,25 [1,2;1,31]	5,27 [3,04;9,13]	0,19 [0,19;0,19]
Gesamt		235	221	94,04	Gesamt (nur BOC-Studien)		403	262	65,01	1,45 [1,34;1,56]	8,5 [4,77;15,14]	0,29 [0,29;0,29]
Gesamt		235	221	94,04	Gesamt (nur TEL-Studien)		1440	1120	77,78	1,21 [1,16;1,26]	4,51 [2,59;7,85]	0,16 [0,16;0,16]
1) SVR12 für Studie LONESTAR, SVR24 für ION-1 und ION-3 2) SVR12 für Studie OPTIMIZE, SVR24 für alle übrigen Studien												

Nicht adjustierte ITCs: Therapienaive Patienten mit CHC durch GT1 mit Zirrhose: FDC LDV/SOF vs. PEG/RBV

ION-1 vs. historische Studien ADVANCE, Bronowicki 2014, COMMAND-1, JUMP-C, PROPEL, QUEST-1, QUEST-2, SPRINT-1, SPRINT-2

Der historische Vergleich stellt gegenüber: Behandlung über 12 Wochen bzw. 24 Wochen (ION-1) mit der täglichen Verabreichung der FDC LDV/SOF (90mg LDV und 400 mg SOF) vs. die Vergleichstherapie, also die Therapie über 48 Wochen mit PEG/RBV. Diese wird abgebildet durch Behandlungsarme aus den Studien ADVANCE, Bronowicki 2014, COMMAND-1, JUMP-C, PROPEL, QUEST-1, QUEST-2, SPRINT-1 und SPRINT-2.

Bei **12-wöchiger Anwendung der FDC LDV/SOF** erreichen 32 von 34 Patienten (94,1%) SVR12 (Tabelle 4-60). In den historischen Studien variiert die SVR24-Rate zwischen 21,7 und 47,3%. Werden die historischen Studienarme gepoolt, dann zeigt sich, dass 46 von 133 Patienten (34,6%) SVR24 erreichten. Daraus ergibt sich ein RR von 2,71 (95%KI 2,12;3,49).

Wird die **FDC LDV/SOF über 24 Wochen** bei therapienaiven Patienten mit Zirrhose angewandt, dann erreichen 32 von 34 Patienten (97,0%) SVR 12 (Tabelle 4-61). Beim Vergleich mit den historischen Studienarmen ergibt sich mit einem Wert von 2,8 ein ähnliches RR (95%KI 2,2;3,57) wie für den Vergleich mit der 12-wöchigen FDC-Therapie.

Mögliches Verzerrungspotenzial

Für die hier dargestellten nicht adjustierten ITCs wurden nur die Ergebnisse für die Patienten mit Zirrhose berücksichtigt. In Bezug auf das Merkmal Zirrhose sind die betrachteten Patienten also homogen. Für diese Patienten sind jedoch in den jeweiligen Studien keine Daten zu weiteren relevanten Patientencharakteristika (bspw. Alter, Geschlecht, IL28B-Genotyp, Viruslast) verfügbar. Das mögliche Verzerrungspotenzial durch weitere Merkmale kann daher nicht beurteilt werden. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die betrachteten Patientengruppen aus den einzelnen Studienarmen inhomogen sind und dies einen Einfluss auf die beobachteten SVR-Raten hat.

Fazit

Bei Anwendung der FDC LDV/SOF wurde mit 94 bzw. 97% unabhängig von der Anwendungsdauer jeweils eine sehr hohe SVR-Rate bei Patienten mit Zirrhose beobachtet. Entsprechende SVR-Raten wurden bislang bei Zirrhosepatienten bei Behandlung mit der Vergleichstherapie noch nicht erreicht. Obwohl eine mögliche Verzerrung durch Inhomogenität der betrachteten Patientengruppen nicht ausgeschlossen werden kann, ist es unwahrscheinlich dass die hohen SVR-Raten nach Behandlung mit der FDC LDV/SOF ausschließlich darauf beruhen, dass Patienten mit besonders günstigen Voraussetzungen für das Erreichen von SVR berücksichtigt wurden. Die Behandlung mit der FDC LDV/SOF zeigt sowohl bei 24- als auch bei 12-wöchiger Anwendung bei Patienten mit Zirrhose einen Vorteil gegenüber der Vergleichstherapie PEG/RBV.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 (ION-1) bzw. SVR24 (alle übrigen Studien) aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie ¹⁾	Studienarm	N	n	%	Studie ²⁾	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 12W	34	32	94,12	ADVANCE	Gruppe 3: PBO/PEG2a/RBV	21	7	33,33	2,82 [1,53;5,2]	32 [5,89;173,83]	0,61 [0,58;0,63]
ION-1	LDV/SOF 12W	34	32	94,12	Bronowicki 2014	Gruppe 2: PBO+PEG/RBV	9	3	33,33	2,82 [1,12;7,14]	32 [4,37;234,19]	0,61 [0,56;0,66]
ION-1	LDV/SOF 12W	34	32	94,12	COMMAND-1	PBO+P/R	8	3	37,50	2,51 [1,02;6,16]	26,67 [3,53;201,49]	0,57 [0,51;0,63]
ION-1	LDV/SOF 12W	34	32	94,12	JUMP-C	Gruppe B: PEG/RBV	23	5	21,74	4,33 [1,98;9,44]	57,6 [10,12;327,69]	0,72 [0,71;0,74]
ION-1	LDV/SOF 12W	34	32	94,12	PROPEL	Gruppe E: PEG/RBV	19	9	47,37	1,99 [1,23;3,22]	17,78 [3,28;96,23]	0,47 [0,44;0,5]
ION-1	LDV/SOF 12W	34	32	94,12	QUEST-1	Gruppe 2: PBO+PR	17	5	29,41	3,2 [1,52;6,72]	38,4 [6,55;225,21]	0,65 [0,62;0,67]
ION-1	LDV/SOF 12W	34	32	94,12	QUEST-2	Gruppe 2: PBO+PR	15	6	40,00	2,35 [1,26;4,4]	24 [4,12;139,91]	0,54 [0,51;0,58]
ION-1	LDV/SOF 12W	34	32	94,12	SPRINT-1	Gruppe 5: PR48	8	2	25,00	3,76 [1,13;12,54]	48 [5,62;410,1]	0,69 [0,64;0,74]
ION-1	LDV/SOF 12W	34	32	94,12	SPRINT-2	Gruppe 1: PR	13	6	46,15	2,04 [1,13;3,69]	18,67 [3,09;112,61]	0,48 [0,44;0,52]
Gesamt		34	32	94,12	Gesamt		133	46	34,59	2,72 [2,12;3,49]	30,26 [6,94;131,95]	0,6 [0,59;0,6]
1) SVR12												
2) SVR24												

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt Endpunkt SVR12 (ION-1) bzw. SVR24 (alle übrigen Studien) aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 24 W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie ¹⁾	Studienarm	N	n	%	Studie ²⁾	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 24W	33	32	96,97	ADVANCE	Gruppe 3: PBO/PEG2a/RBV	21	7	33,33	2,91 [1,58;5,34]	64 [7,18;570,39]	0,64 [0,61;0,66]
ION-1	LDV/SOF 24W	33	32	96,97	Bronowicki 2014	Gruppe 2: PBO+PEG/RBV	9	3	33,33	2,91 [1,15;7,34]	64 [5,66;723,61]	0,64 [0,59;0,69]
ION-1	LDV/SOF 24W	33	32	96,97	COMMAND-1	PBO+P/R	8	3	37,50	2,59 [1,05;6,34]	53,33 [4,59;619,06]	0,59 [0,54;0,65]
ION-1	LDV/SOF 24W	33	32	96,97	JUMP-C	Gruppe B: PEG/RBV	23	5	21,74	4,46 [2,05;9,71]	115,2 [12,47;1064,27]	0,75 [0,74;0,77]
ION-1	LDV/SOF 24W	33	32	96,97	PROPEL	Gruppe E: PEG/RBV	19	9	47,37	2,05 [1,27;3,3]	35,56 [4;316]	0,5 [0,47;0,52]
ION-1	LDV/SOF 24W	33	32	96,97	QUEST-1	Gruppe 2: PBO+PR	17	5	29,41	3,3 [1,57;6,9]	76,8 [8,12;726,65]	0,68 [0,65;0,7]
ION-1	LDV/SOF 24W	33	32	96,97	QUEST-2	Gruppe 2: PBO+PR	15	6	40,00	2,42 [1,3;4,52]	48 [5,1;452]	0,57 [0,54;0,6]
ION-1	LDV/SOF 24W	33	32	96,97	SPRINT-1	Gruppe 5: PR48	8	2	25,00	3,88 [1,17;12,9]	96 [7,47;1234,36]	0,72 [0,67;0,77]
ION-1	LDV/SOF 24W	33	32	96,97	SPRINT-2	Gruppe 1: PR	13	6	46,15	2,1 [1,16;3,79]	37,33 [3,86;361,19]	0,51 [0,47;0,55]
Gesamt		33	32	96,97	Gesamt		133	46	34,59	2,8 [2,2;3,57]	60,52 [8,01;457,24]	0,62 [0,62;0,63]
1) SVR12												
2) SVR24												

Nicht adjustierte ITCs: Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT1: FDC LDV/SOF vs. PI/PEG/RBV

ELECTRON (Part 6), GS-US337-0121, ION-2 und LONESTAR vs. historische Studien AT-TAIN, Flamm 2013 (incl. Vierling 2014), REALIZE, RESPOND-2

Therapieregime und Patientenpopulationen

Die zugelassenen PI-Triple-Therapieregime mit Boceprevir (BOC) bzw. Telaprevir (TEL) in Kombination mit PEG/RBV unterscheiden bei den therapieerfahrenen Patienten nach dem Zirrhose Status und dem virologischen Ansprechen auf eine Vortherapie mit PEG/RBV, d.h. Non-Response (Null- oder partielle Response) und Relapse/Breakthrough. Diese Kriterien und das virologische Ansprechen während der laufenden Behandlung definieren die Gesamtdauer der Therapie (s. Tabelle 4-62).

Tabelle 4-62: Zugelassene PI-Triple-Therapieregime mit Boceprevir (BOC) bzw. Telaprevir (TEL) für therapieerfahrene Patienten (TE) mit GT1 entsprechend den Patientencharakteristika und dem Ergebnis der Vortherapie

Patientengruppe / differenziertes Ergebnis der Vortherapie	BOC/PEG/RBV
TE ohne Zirrhose, partielle Response oder Relaps	PR 4W + BOC/PR 32W + PR 12W
TE mit Zirrhose, Null-Response	PR 4W + BOC/PR 44W
Patientengruppe / Ergebnis der Vortherapie	TEL/PEG/RBV
TE mit Zirrhose, partielle Response oder Null-Response	TEL/PR 12W + PR 36W
TE ohne Zirrhose, Relaps	TEL/PR 12W + PR 12W RGT; <i>bei nachweisbarer HCV- RNA in Woche 4 oder 12 zusätzliche weitere 36 Wochen PR, Gesamt- behandlungsdauer beträgt folglich 48 Wochen.</i>

Im Unterschied dazu wird in der Fachinformation für die FDC LDV/SOF die Therapiedauer bei therapieerfahrenen CHC-Patienten mit Genotyp 1 primär nach dem Zirrhosestatus (12 oder 24 Wochen, je nach Optionen einer Wiederbehandlung und Krankheitsprogression) bestimmt, aber nicht mehr nach dem differenzierten Ergebnis der Vortherapie und dem virologischen Ansprechen während der Behandlung (Tabelle 4-63). Eine weitere Differenzierung des Begriffes „vorbehandelt“ bzw. „therapieerfahren“ wie bei den Protease-Inhibitoren ist deswegen nicht mehr erforderlich, weil das Ansprechen auf die Therapie mit der FDC LDV/SOF unabhängig von dem Ergebnis der Vortherapie ist (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.4 zur Ergebnis-

sen bei Subgruppen der Studien ION-2 und LONESTAR). Bei der FDC LDV/SOF beinhalten die vorbehandelten Patienten auch solche, bei denen eine vorangegangene PI-Therapie versagt hat („PI-Therapieversager“).

Tabelle 4-63: Zugelassene Therapieregime mit der FDC SOF/LDV für therapieerfahrene Patienten (TE) mit GT1 mit bzw. ohne Zirrhose

Patientengruppe Ergebnis der Vortherapie	SOF/LDV
TE ohne Zirrhose „vorbehandelt“	SOF/LDV 12 W <i>24 Wochen sind bei vorbehandelten Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen einer Wiederbehandlung in Betracht zu ziehen</i>
TE mit kompensierter Zirrhose „vorbehandelt“	SOF/LDV 24 W <i>12 Wochen können bei Patienten mit geringem Risiko einer klinischen Krankheitsprogression und nachfolgenden Optionen einer Wiederbehandlung in Betracht gezogen werden</i>

Für die nicht adjustierten ITCs mit den PI-basierten Triple-Therapien sind darüber hinaus folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- Das Ergebnis der Vortherapie (Null-Response, Non-Response oder Relapse) ist ein Effektmofikator, weil es einen entscheidenden Einfluss auf das Therapieergebnis (SVR) der PI-basierten Therapien hat (3, 4).
- Für die nicht adjustierten ITCs wurden sowohl Studienarme berücksichtigt, in denen die Dosierung von BOC und TEL zulassungskonform erfolgte als auch Studienarme, die trotz abweichender Dosierung vom IQWiG in bisherigen Nutzenbewertungen akzeptiert worden sind (195),(5).
- Die historischen Studien mit den PI-basierten Therapien unterscheiden sich in Bezug auf die Anteile der Patienten mit Null-Response, Non-Response oder Relapse in der Vortherapie als auch in Bezug auf die Anteile der Patienten mit Zirrhose bzw. ohne Zirrhose. Eine Übersicht ist in Tabelle 4-64 dargestellt.
- Telaprevir – Die Studien REALIZE und ATTAIN wurden aus der systematischen Recherche identifiziert.
 - In der REALIZE Studie mit Telaprevir wurde nur die Gruppe der Null-Responder, Partial Responder und Relapser mit Zirrhose zulassungskonform behandelt, nicht jedoch die Relapser ohne Zirrhose. In Analogie zur IQWiG-Bewertung (siehe hierzu auch Nutzenbewertung des IQWiG zu Telaprevir,(195)) wurden nur diese Patientenpopulationen für die nicht adjustierten ITCs berücksichtigt.

- In der ATTAIn-Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die Non-Responder sind. Dem untersuchten Therapieregime entspricht die zulassungskonforme Dosierung.
- Boceprevir: Die Studien RESPOND-2 und FLAMM 2013 wurden aus der systematischen Recherche für die historischen Vergleiche identifiziert und herangezogen. Beide Studien schlossen Partial-Responder und Relapser unabhängig von deren Zirrhose Status ein. Es ist zu beachten, dass im Unterschied zu den Telaprevir Studien, Null-Responder, die schlechter auf einer PI-Therapie ansprechen, in den Boceprevir Studien ausgeschlossen waren.
 - Aus RESPOND-2 wurden der RGT-Studienarm (Gruppe 2) und der Studienarm mit festem Behandlungsschema (Gruppe 3) berücksichtigt. Obwohl der RGT-Studienarm nicht der zulassungskonformen Dosierung der Relapser ohne Zirrhose entspricht, wurde dieser Studienarm in der Nutzenbewertung zu Boceprevir vom IQWiG akzeptiert (5). Daher wurde der RGT-Studienarm auch hier für die nicht adjustierten ITCs herangezogen. Für Patienten mit Zirrhose wurde die Gruppe 3 aus RESPOND-2 mit dem zulassungskonformen festen Behandlungsschema (BOC/PEG/RBV über eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen) herangezogen.
 - In der Studie FLAMM 2013 wurde ein festes Behandlungsschema (BOC/PEG/RBV über eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen), das bei Patienten mit Zirrhose zugelassen ist, untersucht. Obwohl in dieser Studie Patienten mit oder ohne Zirrhose eingeschlossen waren, wurden nur die Ergebnisse der Zirrhosepatienten berücksichtigt. In Flamm 2013 wurden die SVR Raten nicht getrennt für Patienten mit Zirrhose bzw. Patienten ohne Zirrhose publiziert. Dennoch wurden diese Ergebnisse in einer Publikation von Vierling et al. (177, 178) berichtet, werden sie für den Vergleich herangezogen.

Die Studien ELECTRON, LONESTAR und ION-2 wurden für die Ableitung eines Zusatznutzens bei therapieerfahrenen Patienten herangezogen. Für die Studienlage zu der FDC LDV/SOF sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- ELECTRON: In der kleinen (n=10) explorativen Phase-2-Studie ELECTRON wurde in einem Studienarm (Part 6, Arm 16) eine 12-wöchige Behandlungsdauer bei Patienten mit Zirrhose und vormaligem Null-Response auf PEG/RBV untersucht. Diese Studie wurde für die Vergleiche herangezogen.
- LONESTAR: In die LONESTAR-Studie wurden nur Patienten mit vorangegangenen Versagen einer PI-Therapie (Telaprevir oder Boceprevir) eingeschlossen. Der Anteil der Patienten mit Zirrhose betrug 58%. In dieser

kleinen (n=19) Kohortenstudie wurde eine 12-wöchige Behandlungsdauer untersucht.

- o GS-US-337-0121: In die Studie GS-US-337-0121 wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine Therapie mit PEG/RBV **und** eine Therapie mit PI/PEG/RBV versagt haben. Es wurden nur Patienten mit Zirrhose in die Studie aufgenommen. In einem Arm der Studie wurde die zulassungskoforme Behandlung über 24 Wochen mit der FDC LDV/SOF untersucht.
- o ION-2: Die ION-2-Studie untersuchte neben einer 12-wöchigen auch eine 24-wöchige Behandlungsdauer. Sowohl PEG/RBV- als auch PI-Therapieversager wurden eingeschlossen. Die Ergebnisse zum SVR werden nach dem Ansprechen auf die Vortherapie für Non-Responder und Relapser getrennt berichtet. Der Anteil der Patienten mit Zirrhose betrug 20%.

Tabelle 4-64: Patientencharakteristika der Studien für die nicht-adjustieren ITC bei therapieerfahrene Patienten

Studie	Behandlungsarm	Anteil Zirrhosepatienten	Vorthherapie		
			Null	Non (Partial + Null)	Relaps
SOF/LDV					
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	100% (10/10)	100 %	n.z.	n.z.
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24W	100% (77/77)	k.A.	k.A.	k.A.
ION-2	LDV/SOF 12W	20% (22/109)	16%	45%*	55%*
ION-2	LDV/SOF 24W	20% (22/109)	17%	45%*	55%*
LONESTAR	LDV/SOF 12W	58% (11/19)	0%	63%*	36%*
TEL					
ATTAIN	TEL/PR 12W + PR 36W (T12PR48)	20% (75/384)	62%	38%	0%
REALIZE	TEL/PR 12W + PR 36W (T12PR48)	27% (72/266)	27%	45%	55%
BOC					
Flamm 2013	PR 4W + BOC/PR 44W (BOC/P/R)	18% (24/134)	0%	27%	73%
RESPOND-2	PR 4W+ BOC/PR 32W + PR 12W (PR/BOC RGT)	10% (17/162)	0%	35%	65%
RESPOND-2	PR 4W + BOC/PR 44W	14% (22/161)	0%	36%	64%
*Die Anteile von PI-Versagern liegen bei 46-100%.					
BOC: Boceprevir, LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, n.z.: nicht zutreffend, PR: Peginterferon/Ribavirin, RGT: repsonegesteuert, TEL: Telprevir, W: Woche					

Nicht adjustierte ITCs bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 1

In den folgenden nicht adjustierten ITCs wird das Ergebnis der Vorthherapie nicht berücksichtigt, weil es keinen Einfluss auf das Therapieergebnis einer Behandlung mit der FDC LDV/SOF hat (130) und aufgrund der Studienlage nicht berücksichtigt werden konnte. Therapieerfahrene Patienten werden unabhängig von der Vorthherapie (PI-Versager oder PEG/RBV-Versager) und dem Ergebnis der Vorthherapie betrachtet. Die Rationale für diese Vorgehensweise bei einer Therapie mit der FDC LDV/SOF ist, dass die Subgruppe der PI-Therapieversager funktionell ähnlich wie die PEG/RBV-Therapieversager sind (196). Es ist jedoch zu beachten, dass die Ergebnisse der nicht adjustierten ITCs die FDC LDV/SOF eher benachteiligen, weil PI-Versager nicht auf eine Wiederbehandlung mit einer PI-basierten Therapie ansprechen.

Um die oben genannten Aspekte zu berücksichtigen und für therapieerfahrene Patienten dennoch bestmöglich einen Vergleich mit den historischen Daten zu ermöglichen, wurde wie folgt vorgegangen: Betrachtet wurden drei Populationen – therapieerfahrene Patienten mit Zirrhose, therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose, und therapieerfahrene Patienten insgesamt. Den 12- und 24-wöchigen Studienarmen mit der FDC LDV/SOF wurden Studienarme mit der PI-basierten Vergleichstherapie gegenübergestellt, die das Kriterium „zulassungskonforme Dosierung“ und „vom IQWiG in vorangegangenen Nutzenbewertungen akzeptierte Studien“ erfüllten. Der Vergleich mit den Studien der PI-basierten (TEL und BOC) Therapie erfolgte entweder gegen einzelne Studienarme oder gegen zusammengefasste („gepoolte“) Daten der Studienarme.

1. Therapieerfahrene Patienten mit Zirrhose

Die Ergebnisse für therapieerfahrene Patienten mit Zirrhose sind in Tabelle 4-65 dargestellt.

Für die 12-wöchige Anwendung der FDC LDV/SOF standen Daten von insgesamt 43 Patienten mit Zirrhose aus den Studien ELECTRON (Part 6), LONESTAR und ION-2 zur Verfügung, von denen 36 (83,7%) SVR12 erreichten. Aus den Studienarmen mit der BOC-basierten Therapie aus RESPOND-2 und FLAMM 2013 und den Studienarmen mit der TEL-basierten Therapie aus REALIZE und ATTAIN konnten Daten für insgesamt 46 (BOC) bzw. 147 (TEL) Patienten berücksichtigt werden, von denen 29 (63%; BOC) und 63 (42,9%; TEL) SVR 24 erreichten. Die RR für diese Vergleiche betragen 1,33 (95% KI 1,03; 1,72) und 1,95 (95%KI 1,55;2,45). Im Vergleich zu den PI-Therapien insgesamt (BOC und TEL) ergibt sich ein für die FDC LDV/SOF ein RR von 1,76 (95%KI 1,44;2,14).

Für die 24-wöchige Anwendung der FDC LDV/SOF standen Daten von insgesamt 99 Patienten mit Zirrhose aus den Studien GS-US-337-0121 und ION-2 zur Verfügung, von denen 98 (98,4%) SVR12 erreichten. Aus den Studienarmen mit der BOC-basierte Therapie und TEL-basierten Therapie konnten Daten für insgesamt 46 bzw. 147 Patienten berücksichtigt werden, von denen 29 (63%; BOC) und 63 (42,9%; TEL) SVR24 erreichten. Die RR für diese Vergleiche betragen 1,55 (95%KI 1,24;1,94) bzw. 2,29 (95%KI 1,89;2,76). Im Vergleich zu den PI-Therapien insgesamt (BOC und TEL) ergibt sich ein RR von 2,06 (95%KI 1,77;2,39).

2. Therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose

Für therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose konnte für BOC nur die RESPOND-2 Studie mit der RGT BOC/PEG/RBV berücksichtigt werden. Für die TEL-Studie ATTAIN sind SVR Daten zu „allen Patienten mit Zirrhose“ im TEL/PR Arm (29/75) und „allen Patienten insgesamt“ (210/384) publiziert worden (175). Die-SVR Rate für die Gruppe der Patienten ohne Zirrhose ist nicht publiziert, wurde aber für die durchgeführten nicht adjustierten ITCs aus den vorliegenden Daten berechnet. Für die TEL-Studie REALIZE wurden Daten für Patienten ohne Zirrhose, die zulassungskonform behandelt worden sind (nur Non-Responder), aus der Fachinformation (4) herangezogen.

Die Ergebnisse für TE Patienten ohne Zirrhose sind in Tabelle 4-66 dargestellt.

Aus den Studien LONESTAR und ION-2 mit der 12-wöchigen Anwendung der FDC LDV/SOF lagen Daten für insgesamt 95 Patienten ohne Zirrhose vor. Von diesen erreichten 91 (95,8%) SVR 12. In der BOC-Studie RESPOND-2 erreichten 85 von 132 (64%) Patienten SVR24. Daraus ergibt sich ein RR von 1,49 (95%KI 1,3;1,7). In Studienarmen mit der TEL-basierten Vergleichstherapie wurden insgesamt 386 Patienten ohne Zirrhose zulassungskonform behandelt, von denen 222 (57,5%) SVR24 erreichten. Daraus ergibt sich ein RR von 1,67 (95%KI 1,51;1,83). Im Vergleich mit den PI-Therapien insgesamt (BOC und TEL) ergibt sich für die FDC LDV/SOF ein RR von 1,62 (95%KI 1,49;1,76).

Aus der Studie ION-2 mit der 24-wöchigen Anwendung der FDC LDV/SOF lagen Daten für insgesamt 86 Patienten ohne Zirrhose vor. Von diesen erreichten 85 (98,8%) SVR 12. In der BOC-Studie RESPOND-2 erreichten 85 von 132 (64%) Patienten SVR24. Daraus ergibt sich ein RR von 1,53 (95%KI 1,35;1,75). In Studienarmen mit der TEL-basierten Vergleichstherapie wurden insgesamt 386 Patienten ohne Zirrhose zulassungskonform behandelt, von denen 222 (57,5%) SVR24 erreichten. Daraus ergibt sich ein RR von 1,72 (95%KI 1,57;1,88). Im Vergleich mit den PI-Therapien insgesamt (BOC und TEL) ergibt sich ein RR von 1,67 (95%KI 1,55;1,8).

3. Therapieerfahrene Patienten insgesamt

Die Ergebnisse für therapieerfahrene Patienten insgesamt sind in Tabelle 4-67 dargestellt.

Um die therapieerfahrenen Patienten unabhängig von Zirrhosestatus und Ansprechen auf die Vortherapie zu vergleichen, werden alle zulassungskonformen Studien und alle vom IQWiG in vorangegangenen Nutzenbewertungen akzeptierten Studienarme (195),(5) herangezogen. Die SVR-Raten in den historischen Studien liegen in einem Bereich von 64% und 54%. In den BOC Studien sind die SVR-Raten höher als in den TEL Studien [64% (114/178) vs 53,5% (285/533)], weil die Mehrheit der mit BOC behandelten Patienten Relapser waren und keine Null Responder eingeschlossen wurden. Bei Berücksichtigung aller historischen PI-Studienarme erreichten insgesamt 399 von 711 Patienten (56,1%) SVR24.

Bei einer Therapiedauer von 24 Wochen mit der FDC LDV/SOF (ION-2; GS-US-337-0121) erreichten 183 von 186 Patienten (98,4%) SVR (Tabelle 4-67). Die SVR-Raten aus den historischen Studien wurden bereits genannt. Bei Berücksichtigung aller Studienarme der Vergleichstherapie ist das RR 1,75 (95%KI 1,64;1,88). Bei Berücksichtigung aller Arme mit der BOC-basierten Triple-Therapie ergibt sich ein RR von 1,54 (95%KI 1,37;1,72). Bei Vergleich mit allen Studienarmen, in denen ein TEL-basiertes Regime geprüft wurde, ist das RR 1,84 (95%KI 1,7;2).

Unabhängig von der Therapiedauer wurden außerdem die Arme aus den Studien mit der FDC LDV/SOF, in denen die empfohlene zulassungskonforme Therapie bei therapieerfahrenen Patienten eingesetzt wurde, mit allen PI-basierten Therapien verglichen. Mit der FDC LDV/SOF erreichen 310 von 324 Patienten (95,7%) SVR, mit der Vergleichstherapie 399 von 711 Patienten (56,1%) SVR24. Daraus ergibt sich ein RR von 1,7 (95%KI 1,59;1,83).

Mögliches Verzerrungspotenzial

Für die meisten der durchgeführten nicht adjustierten ITCs wurden Teil-Populationen der jeweils betrachteten Studienarme berücksichtigt (Patienten mit Zirrhose und Patienten ohne Zirrhose). In Bezug auf die genannten Charakteristika sind die Populationen jeweils homogen. In Bezug auf weitere Patientencharakteristika (Geschlecht, Alter, IL28B-Genotyp, Viruslast) liegen für die Teil-Populationen keine Angaben vor, die einen Vergleich der Patientencharakteristika ermöglichen. Das möglicherweise vorhandene Verzerrungspotenzial kann daher für diese nicht adjustierten ITCs nicht beurteilt werden.

Für die Betrachtung der Population der therapieerfahrenen Patienten insgesamt liegen Informationen zu den Patientencharakteristika vor (siehe Tabelle 4-48). Unterschiede finden sich beim Alter, dass in den Studienarmen mit der FDC LDV/SOF höher ist als in den Studienarmen mit der Vergleichstherapie. Hieraus ergibt sich eher ein Vorteil für die Studienarme mit PI-basierter Therapie. Der Anteil von Männern variiert in den meisten Studienarmen zwischen 60 und 72%, höher ist er nur in den Armen aus den Studien LONESTAR (78%) und ELECTRON (100%); da diese Studienarme klein sind, fallen sie bei der Gesamtbetrachtung weniger ins Gewicht. Der Anteil von Zirrhosepatienten liegt in fünf Studienarmen (ION-2, ATTAIN, Flamm 2013 und REALIZE) bei etwa 20%. Für Arme aus den Studien ELECTRON und LONESTAR liegen die Anteile sehr viel höher, doch sind die Studien klein und damit der Einfluss auf das Gesamtergebnis gering. In der Studie GS-US-337-0121 wurden nur Patienten mit Zirrhose eingeschlossen und der berücksichtigte Studienteil fällt mit 77 Patienten erheblich ins Gewicht. In den Armen der Studie RESPOND-2 war der Anteil von Zirrhosepatienten etwas geringer. Wegen der insgesamt hohen Patientenzahl in diesen Studienarmen ist nicht auszuschließen, dass die Ergebnisse zugunsten der BOC-basierten Therapie verzerrt sind. Angaben zum IL28B-Genotyp liegen nur teilweise vor und daher kann ein mögliches Verzerrungspotenzial durch dieses Charakteristikum nicht beurteilt werden. Wie bereits erwähnt, sind die Patienten hinsichtlich des Ansprechens auf die Vortherapie nicht homogen. Die Studien mit der BOC-basierten Therapie schlossen nur Patienten mit vormaligem Relapse ein, so dass eine Verzerrung zugunsten dieses Therapieregimes nicht auszuschließen ist. In Bezug auf den Anteil von Patienten mit hoher Viruslast sind die Studienarme mit der FDC LDV/SOF (ELECTRON (Part 6), ION-2, LONESTAR; Anteile zwischen 75 und 94%) und die TEL-Studienarme (Anteile 86 bzw. 89%) vergleichbar. In den BOC-Studienarmen waren jedoch die Anteile mit 55 bis 65% etwas geringer, so dass sich auch daraus ein Verzerrungspotenzial ergeben könnte, das am wahrscheinlichsten zu einer Verzerrung zugunsten der BOC-basierten Therapie führen würde. In Bezug auf die Population der therapieerfahrenen Patienten insgesamt findet sich kein Hinweis darauf, dass die Patientencharakteristika zu einer Verzerrung zugunsten der FDC LDV/SOF führen könnten.

Fazit

Unabhängig davon, ob die Gruppe der therapieerfahrenen Patienten insgesamt oder Teilpopulationen von Patienten mit bzw. ohne Zirrhose betrachtet werden, führt die 12- bzw. 24-wöchige Therapie mit der FDC LDV/SOF zu sehr hohen SVR-Raten. Für die Population insgesamt lagen die SVR-Raten (12- bzw. 24-wöchige Therapie) bei 92 und 98% für Patienten

mit Zirrhose bei 84 und 98%. Selbst unter der Berücksichtigung des oben diskutierten möglichen Verzerrungspotenzials durch unterschiedliche Patientencharakteristika ist angesichts der deutlich geringeren SVR-Raten, die mit der Vergleichstherapie erreicht werden, von einem Vorteil der FDC LDV/SOF auszugehen.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 (ELECTRON (Part 6), GS-US-337-0121, ION-2, LONESTAR, ATTAIN) bzw. SVR24 (alle übrigen Studien) aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12W/24W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie ¹⁾	Studienarm	N	n	%	Studie ²⁾	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	7	70,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	75	29	38,67	1,81 [1,1;2,97]	3,7 [0,89;15,47]	0,31 [0,27;0,36]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	7	70,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	72	34	47,22	1,48 [0,92;2,38]	2,61 [0,62;10,89]	0,23 [0,18;0,28]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	7	70,00	RESPOND-2	Gruppe 3: PR/BOC44	22	17	77,27	0,91 [0,57;1,44]	0,69 [0,13;3,68]	-0,07 [-0,13;-0,02]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	7	70,00	FLAMM	Gruppe 2: BOC/P/R	24	12	50,00	1,4 [0,79;2,48]	2,33 [0,48;11,23]	0,2 [0,14;0,26]
ION-2	LDV/SOF 12W	22	19	86,36	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	75	29	38,67	2,23 [1,61;3,11]	10,05 [2,73;36,99]	0,48 [0,46;0,49]
ION-2	LDV/SOF 12W	22	19	86,36	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	72	34	47,22	1,83 [1,36;2,46]	7,08 [1,92;26,04]	0,39 [0,37;0,41]
ION-2	LDV/SOF 12W	22	19	86,36	RESPOND-2	Gruppe 3: PR/BOC44	22	17	77,27	1,12 [0,84;1,48]	1,86 [0,39;8,99]	0,09 [0,06;0,12]
ION-2	LDV/SOF 12W	22	19	86,36	FLAMM	Gruppe 2: BOC/P/R	24	12	50,00	1,73 [1,12;2,66]	6,33 [1,48;27,19]	0,36 [0,33;0,39]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	11	10	90,91	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	75	29	38,67	2,35 [1,67;3,31]	15,86 [1,93;130,51]	0,52 [0,5;0,54]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	11	10	90,91	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	72	34	47,22	1,93 [1,42;2,62]	11,18 [1,36;91,92]	0,44 [0,42;0,46]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	11	10	90,91	RESPOND-2	Gruppe 3: PR/BOC44	22	17	77,27	1,18 [0,88;1,58]	2,94 [0,3;28,89]	0,14 [0,11;0,17]

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie ¹⁾	Studienarm	N	n	%	Studie ²⁾	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	11	10	90,91	FLAMM	Gruppe 2: BOC/P/R	24	12	50,00	1,82 [1,17;2,83]	10 [1,1;90,78]	0,41 [0,37;0,44]
ION-2	LDV/SOF 24W	22	22	100,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	75	29	38,67	2,59 [1,94;3,44]	-	0,61 [0,61;0,62]
ION-2	LDV/SOF 24W	22	22	100,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	72	34	47,22	2,12 [1,66;2,7]	-	0,53 [0,52;0,53]
ION-2	LDV/SOF 24W	22	22	100,00	RESPOND-2	Gruppe 3: PR/BOC44	22	17	77,27	1,29 [1,03;1,62]	-	0,23 [0,21;0,24]
ION-2	LDV/SOF 24W	22	22	100,00	FLAMM	Gruppe 2: BOC/P/R	24	12	50,00	2 [1,34;2,98]	-	0,5 [0,48;0,52]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24W	77	75	97,40	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	75	29	38,67	2,52 [1,89;3,36]	59,48 [13,55;261,09]	0,59 [0,58;0,59]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24W	77	75	97,40	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	72	34	47,22	2,06 [1,61;2,64]	41,91 [9,55;183,85]	0,5 [0,49;0,51]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24W	77	75	97,40	RESPOND-2	Gruppe 3: PR/BOC44	22	17	77,27	1,26 [1;1,59]	11,03 [1,97;61,74]	0,2 [0,19;0,22]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24W	77	75	97,40	FLAMM	Gruppe 2: BOC/P/R	24	12	50,00	1,95 [1,3;2,91]	37,5 [7,45;188,78]	0,47 [0,45;0,5]
Gesamt	LDV/SOF 12W	43	36	83,72	Gesamt TEL		147	63	42,86	1,95 [1,55;2,45]	6,86 [2,86;16,42]	0,41 [0,4;0,42]
Gesamt	LDV/SOF 12W	43	36	83,72	Gesamt BOC		46	29	63,04	1,33 [1,03;1,72]	3,01 [1,1;8,25]	0,21 [0,19;0,22]
Gesamt	LDV/SOF 24W	99	97	97,98	Gesamt TEL		147	63	42,86	2,29 [1,89;2,76]	64,67 [15,36;272,32]	0,55 [0,55;0,55]
Gesamt	LDV/SOF	99	97	97,98	Gesamt BOC		46	29	63,04	1,55	28,43	0,35

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

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie ¹⁾	Studienarm	N	n	%	Studie ²⁾	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
	24W									[1,24;1,94]	[6,2;130,35]	[0,34;0,36]
Gesamt	LDV/SOF 12W	43	36	83,72	Gesamt PI		193	92	47,67	1,76 [1,44;2,14]	5,65 [2,4;13,31]	0,36 [0,35;0,37]
Gesamt	LDV/SOF 24W	99	97	97,98	Gesamt PI		193	92	47,67	2,06 [1,77;2,39]	53,24 [12,76;222,13]	0,5 [0,5;0,51]
1) SVR12												
2) SVR12 in der Studie ATTAIN, SVR24 in allen übrigen Studien												

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 (ELECTRON (Part 6), ION-2, LONESTAR, ATTAIN) bzw. SVR24 (alle übrigen Studien) aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 ohne Zirrhose (FDC LDV/SOF 12W/24W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie ¹⁾	Studienarm	N	n	%	Studie ²⁾	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-2	LDV/SOF 12W	87	83	95,40	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	309	181	58,58	1,63 [1,47;1,81]	14,67 [5,25;41,04]	0,37 [0,37;0,37]
ION-2	LDV/SOF 12W	87	83	95,40	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	77	41	53,25	1,79 [1,45;2,22]	18,22 [6,07;54,66]	0,42 [0,41;0,43]
ION-2	LDV/SOF 12W	87	83	95,40	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	132	85	64,39	1,48 [1,29;1,7]	11,47 [3,96;33,27]	0,31 [0,31;0,31]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	8	8	100,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	309	181	58,58	1,71 [1,55;1,88]	-	0,41 [0,41;0,42]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	8	8	100,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	77	41	53,25	1,88 [1,52;2,32]	-	0,47 [0,46;0,47]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	8	8	100,00	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	132	85	64,39	1,55 [1,37;1,76]	-	0,36 [0,35;0,36]
ION-2	LDV/SOF 24W	86	85	98,84	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	309	181	58,58	1,69 [1,53;1,86]	60,11 [8,26;437,31]	0,4 [0,4;0,4]
ION-2	LDV/SOF 24W	86	85	98,84	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	77	41	53,25	1,86 [1,5;2,29]	74,63 [9,88;563,56]	0,46 [0,45;0,46]
ION-2	LDV/SOF 24W	86	85	98,84	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	132	85	64,39	1,53 [1,35;1,75]	47 [6,34;348,48]	0,34 [0,34;0,35]
Gesamt 12W	LDV/SOF 12W	95	91	95,79	Gesamt TEL		386	222	57,51	1,67 [1,51;1,83]	16,81 [6,05;46,67]	0,38 [0,38;0,38]
Gesamt 12W	LDV/SOF 12W	95	91	95,79	Gesamt BOC		132	85	64,39	1,49 [1,3;1,7]	12,58 [4,35;36,41]	0,31 [0,31;0,32]

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

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie ¹⁾	Studienarm	N	n	%	Studie ²⁾	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
Gesamt 24W	LDV/SOF 24W	86	85	98,84	Gesamt TEL		386	222	57,51	1,72 [1,57;1,88]	62,79 [8,65;455,61]	0,41 [0,41;0,41]
Gesamt 24W	LDV/SOF 24W	86	85	98,84	Gesamt BOC		132	85	64,39	1,53 [1,35;1,75]	47 [6,34;348,48]	0,34 [0,34;0,35]
Gesamt 12W	LDV/SOF 12W	95	91	95,79	Gesamt PI		518	307	59,27	1,62 [1,49;1,76]	15,64 [5,66;43,21]	0,37 [0,36;0,37]
Gesamt 24W	LDV/SOF 24W	86	85	98,84	Gesamt PI		518	307	59,27	1,67 [1,55;1,8]	58,42 [8,07;422,81]	0,4 [0,39;0,4]
1) SVR12												
2) SVR12 für Studie ATTAIN, SVR 24 für alle übrigen Studien												

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 (ELECTRON (Part 6), GS-US-337-0121, LONESTAR, ATTAIN) bzw. SVR24 (alle übrigen Studien) aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 gesamt (FDC LDV/SOF 12W/24W vs. BOC/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie ¹⁾	Studienarm	N	n	%	Studie ²⁾	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	7	70,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	210	54,69	1,28 [0,84;1,94]	1,93 [0,49;7,59]	0,15 [0,11;0,2]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	7	70,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	149	75	50,34	1,39 [0,9;2,15]	2,3 [0,57;9,24]	0,2 [0,15;0,24]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	7	70,00	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	132	85	64,39	1,09 [0,71;1,66]	1,29 [0,32;5,23]	0,06 [0,01;0,1]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	7	70,00	RESPOND-2	Gruppe 3: PR/BOC44	22	17	77,27	0,91 [0,57;1,44]	0,69 [0,13;3,68]	-0,07 [-0,13;-0,02]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	7	70,00	FLAMM	Gruppe 2: BOC/P/R	24	12	50,00	1,4 [0,79;2,48]	2,33 [0,48;11,23]	0,2 [0,14;0,26]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	102	93,58	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	210	54,69	1,71 [1,54;1,9]	12,07 [5,47;26,65]	0,39 [0,39;0,39]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	102	93,58	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	149	75	50,34	1,86 [1,57;2,2]	14,38 [6,27;32,99]	0,43 [0,43;0,44]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	102	93,58	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	132	85	64,39	1,45 [1,27;1,67]	8,06 [3,46;18,75]	0,29 [0,29;0,3]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	102	93,58	RESPOND-2	Gruppe 3: PR/BOC44	22	17	77,27	1,21 [0,96;1,53]	4,29 [1,22;15,07]	0,16 [0,15;0,18]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	102	93,58	FLAMM	Gruppe 2: BOC/P/R	24	12	50,00	1,87 [1,25;2,8]	14,57 [4,81;44,11]	0,44 [0,41;0,46]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	18	94,74	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	210	54,69	1,73 [1,51;1,99]	14,91 [1,97;112,85]	0,4 [0,39;0,41]

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

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie ¹⁾	Studienarm	N	n	%	Studie ²⁾	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	18	94,74	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	149	75	50,34	1,88 [1,55;2,28]	17,76 [2,31;136,47]	0,44 [0,44;0,45]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	18	94,74	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	132	85	64,39	1,47 [1,25;1,74]	9,95 [1,29;76,93]	0,3 [0,29;0,31]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	18	94,74	RESPOND-2	Gruppe 3: PR/BOC44	22	17	77,27	1,23 [0,95;1,57]	5,29 [0,56;50,08]	0,17 [0,15;0,2]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	18	94,74	FLAMM	Gruppe 2: BOC/P/R	24	12	50,00	1,89 [1,25;2,87]	18 [2,06;157,16]	0,45 [0,42;0,47]
ION-2	LDV/SOF 24W	109	108	99,08	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	210	54,69	1,81 [1,65;1,99]	89,49 [12,36;647,65]	0,44 [0,44;0,45]
ION-2	LDV/SOF 24W	109	108	99,08	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	149	75	50,34	1,97 [1,68;2,31]	106,56 [14,49;783,51]	0,49 [0,48;0,49]
ION-2	LDV/SOF 24W	109	108	99,08	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	132	85	64,39	1,54 [1,35;1,75]	59,72 [8,07;441,71]	0,35 [0,34;0,35]
ION-2	LDV/SOF 24W	109	108	99,08	RESPOND-2	Gruppe 3: PR/BOC44	22	17	77,27	1,28 [1,02;1,61]	31,76 [3,49;288,73]	0,22 [0,2;0,23]
ION-2	LDV/SOF 24W	109	108	99,08	FLAMM	Gruppe 2: BOC/P/R	24	12	50,00	1,98 [1,33;2,96]	108 [12,89;904,66]	0,49 [0,47;0,51]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24W	77	75	97,40	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	210	54,69	1,78 [1,61;1,96]	31,07 [7,52;128,36]	0,43 [0,43;0,43]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24W	77	75	97,40	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	149	75	50,34	1,94 [1,64;2,28]	37 [8,76;156,25]	0,47 [0,47;0,47]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24W	77	75	97,40	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	132	85	64,39	1,51 [1,33;1,73]	20,74 [4,87;88,29]	0,33 [0,33;0,33]

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

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie ¹⁾	Studienarm	N	n	%	Studie ²⁾	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24W	77	75	97,40	RESPOND-2	Gruppe 3: PR/BOC44	22	17	77,27	1,26 [1;1,59]	11,03 [1,97;61,74]	0,2 [0,19;0,22]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24W	77	75	97,40	FLAMM	Gruppe 2: BOC/P/R	24	12	50,00	1,95 [1,3;2,91]	37,5 [7,45;188,78]	0,47 [0,45;0,5]
Gesamt	LDV/SOF 12W	138	127	92,03	Gesamt TEL		533	285	53,47	1,72 [1,57;1,89]	10,05 [5,3;19,04]	0,39 [0,38;0,39]
Gesamt	LDV/SOF 12W	138	127	92,03	Gesamt BOC		178	114	64,04	1,44 [1,27;1,62]	6,48 [3,26;12,9]	0,28 [0,28;0,28]
Gesamt	LDV/SOF 24W	186	183	98,39	Gesamt TEL		533	285	53,47	1,84 [1,7;2]	53,08 [16,75;168,22]	0,45 [0,45;0,45]
Gesamt	LDV/SOF 24W	186	183	98,39	Gesamt BOC		178	114	64,04	1,54 [1,37;1,72]	34,25 [10,51;111,58]	0,34 [0,34;0,35]
Gesamt	LDV/SOF 12W	138	127	92,03	Gesamt PI		711	399	56,12	1,64 [1,51;1,78]	9,03 [4,79;17,01]	0,36 [0,36;0,36]
Gesamt	LDV/SOF 24W	186	183	98,39	Gesamt PI		711	399	56,12	1,75 [1,64;1,88]	47,7 [15,1;150,71]	0,42 [0,42;0,42]
Gesamt	LDV/SOF 12W + 24W	324	310	95,68	Gesamt PI		711	399	56,12	1,7 [1,59;1,83]	17,31 [9,93;30,18]	0,4 [0,39;0,4]

1) SVR12 für Studien ELECTRON (Part 6), LONESTAR, SVR24 für Studie ION-2

2) SVR12 für Studie ATTAIN, SVR24 für alle übrigen Studien

Nicht adjustierte ITCs: Therapienaive Patienten mit CHC durch GT1 und HIV-Ko-Infektion: FDC LDV/SOF vs. PEG/RBV

ERADICATE vs. historische Studien Laguno 2004, Laguno 2009, Rodriguez-Torres 2012, Sulkowski 2013a, Sulkowski 2013b

Der historische Vergleich stellt gegenüber: Behandlung über 12 Wochen (ERADICATE) mit der täglichen Verabreichung des FDC LDV/SOF (90mg LDV und 400 mg SOF) vs. die Vergleichstherapie, also die Anwendung von PEG/RBV über 48 Wochen entsprechend den Angaben in der Fachinformation.

Der durchgeführte Vergleich bezieht mit der ERADICATE einerseits eine einarmige Studie mit der FDC LDV/SOF ein und andererseits historische randomisierte Studien mit der Vergleichstherapie PEG/RBV. Historische einarmige Studien mit der Vergleichstherapie PEG/RBV wurden nicht berücksichtigt; die Ergebnisse des nicht adjustierten Vergleichs geben daher nur beispielhaft einen Teil der verfügbaren Evidenz wieder.

Entsprechend den Ergebnissen der Studie ERADICATE wurde für 49 der 50 behandelten Patienten (98,0%) das Erreichen von SVR12 festgestellt. (Tabelle 4-68). In historischen Studien lagen die SVR24-Raten zwischen 21,8 und 45,5%. Daraus ergeben sich RR zwischen 1,72 und 3,58. Die 95%KI schließen die 1 nie ein. Die gepoolte Auswertung ergibt für die historischen Studien eine SVR-Rate von 26,48%. Der Vergleich der Ergebnisse aus der Studie ERADICATE mit den gepoolten Daten aus den berücksichtigten Studienarmen aus randomisierten Studien ergibt ein RR von 3,7 (95%KI 3,7 3,17;4,32).

Mögliches Verzerrungspotenzial

Im Abschnitt 4.3.2.3.2.1 wird diskutiert, dass die berücksichtigten historischen Studien relativ inhomogen sind und daher von einem Verzerrungspotenzial aufgrund der unterschiedlichen Charakteristika der Studienarme auszugehen ist. Dies spiegelt sich in der Bandbreite der Ergebnisse aus historischen Studienarmen mit SVR24-Raten zwischen 21,8 und 45,5%. Für die ERADICATE-Studie wird SVR nur zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Therapieende erhoben. Es ist allerdings kaum zu erwarten, dass das SVR24 – sofern es denn bestimmt würde – sich von 97,5% auf die Hälfte reduzieren würde. Die Teilnehmerzahl der ERADICATE ist mit insgesamt 50 Patienten nicht sehr hoch, liegt aber im Rahmen dessen was für Studien mit HCV/HIV-infizierten Patienten üblich ist. Aus der geringen Patientenzahl, für die zudem nur teilweise Ergebnisse vorliegen, ergibt sich eine weitere Unsicherheit. Dennoch ist bei einer SVR12-Rate bisher 97,5% davon auszugehen, dass die FDC LDV/SOF bei 12 wöchiger Anwendung mindestens genauso effektiv ist, wie die Vergleichstherapie.

Fazit

Nach Anwendung der FDC LDV/SOF wurde bei Patienten mit HIV-Ko-Infektion eine SVR12-Rate von 98% beobachtet. dass die FDC LDV/SOF bei 12 wöchiger Anwendung mindestens genauso effektiv ist, wie die Vergleichstherapie. Es wurden beispielhaft nicht adjustierte ITCs mit Studienarmen aus randomisierten Studien durchgeführt. Selbst unter Be-

rücksichtigung, dass die historische Evidenz nur beispielhaft herangezogen wurde und das Verzerrungspotenzial durch unterschiedliche Patientencharakteristika nicht beurteilt werden kann, spricht die hohe SVR-Rate nach Behandlung mit der FDC für einen Vorteil gegenüber der Vergleichstherapie PEG/RBV.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Endpunkt SVR12 (ERADICATE) bzw. SVR24 (für alle übrigen Studien) aus weiteren Untersuchungen - therapie-naive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion (FDC LDV/SOF vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie ¹⁾	Studienarm	N	n	n (%)	Studie ²⁾	Studienarm	N	n	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	49	98,00	Gruppe A: Laguno 2004	PEG+RBV	32	12	37,50	2,08 [1,3;3,33]	5,91 [2,22;15,74]	0,41 [0,38;0,43]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	49	98,00	Gruppe A: Laguno 2009	PEG2b	47	13	27,66	2,82 [1,74;4,58]	9,27 [3,68;23,39]	0,5 [0,49;0,52]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	49	98,00	Gruppe B: Laguno 2009	PEG2a	62	20	32,26	2,42 [1,64;3,57]	7,45 [3,17;17,51]	0,46 [0,44;0,47]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	49	98,00	Gruppe B: Rodri- guez-Torres 2012	RBV 1000/1200	275	60	21,82	3,58 [2,74;4,67]	12,7 [6,14;26,3]	0,56 [0,55;0,57]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	49	98,00	Gruppe A: Sulkowski 2013a	PR	34	10	29,41	2,65 [1,54;4,56]	8,51 [3,14;23,04]	0,49 [0,47;0,5]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	49	98,00	Gruppe B2: Sulkowski 2013b	PR	22	10	45,45	1,72 [1,06;2,78]	4,25 [1,45;12,44]	0,33 [0,3;0,35]
Gesamt		50	49	98,00	Gesamt		472	125	26,48	3,7 [3,17;4,32]	136,02 [18,59;995,51]	0,72 [0,71;0,72]
1) SVR12												
2) SVR24												

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

4.3.2.3.2 Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Endpunkt UE - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien mit der FDC LDV/SOF	
ELECTRON (Part 6)	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der Behandlung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis auftraten. Anzahl/Anteil Patienten mit SUE, die vom Tag der Einwilligung bis zum Ende der Studie auftraten. UE wurden charakterisiert hinsichtlich ihres Schweregrades, ihrer Relation zur Studienmedikation und der Konsequenz für die weitere Studienteilnahme.
ELECTRON-2	
GS-US-337-0113	Soweit entsprechende Ergebnisse berichtet werden, werden folgende UE betrachtet:
GS-US-337-0121	
ION-1	- irgendein UE - schwerwiegendes UE
ION-2/	
ION-3	
LONESTAR	- UE mit einer Schwere $\geq$ Grad 3 - UE, das zum Studienabbruch führte - Tod
SOLAR-1	
	Zudem werden die Zahl und der Anteil der Patienten angegeben, deren UE bzw. SUE als therapiebedingt charakterisiert wurde.
	Alle unerwünschten Ereignisse wurden im Hinblick auf den Schweregrad kategorisiert. Die Kategorisierung erfolgte anhand der „Gilead Sciences, Inc. (Gilead) Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“. Diese ist im Wesentlichen identisch mit der DAIDS Version 1.0 (Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events (197, 198).
	Die Unterschiede zwischen der DAIDS-Skala (197) und der GSI-Skala (198) sind marginal und betreffen ausschließlich vereinzelte Laborparameter. Der Hintergrund für die Änderungen ist im Wesentlichen rein technischer Natur (Umrechnung von Einheiten, unterschiedliche Normbereiche der Test-Kits). Da es sich um eine Zulassungsstudie handelt, ist die Verwendung der Skala entsprechend mit den Zulassungsbehörden abgestimmt. Da Laborparameter im Dossier nicht berichtet und klinische Parameter identisch zur üblichen DAIDS-Skala erhoben wurden, hat die Verwendung der GSI-Skala keinerlei Einfluss auf die zu der FDC LDV/SOF vorgelegten Ergebnisse.
	Für die historischen Studien liegen in der Regel keine näheren Beschreibungen zur Operationalisierung der UE und verwendeten Skalen vor.
	Neben der Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse wird die Anämie als UE von besonderem Interesse separat dargestellt. Die Anämie ist in der Regel Ribavirin-bedingt und tritt typischerweise als UE unter der antiviralen Therapie mit PEG/RBV bzw. PEG/RBV/PI auf (6). Die Anämie wurde als UE von besonderem Interesse gewählt, weil davon ausgegangen wird, dass diese UE in den verschiedenen Studien weitgehend einheitlich anhand einer Laboruntersuchung des Blutes bestimmt wird.
	In den berücksichtigten Studien des pharmazeutischen Unternehmers erfolgte die Kodie-

Studie	Operationalisierung
	zung von UE entsprechend dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 15.0. Für die historischen Studien ist die verwendete Kodierung in der Regel nicht bekannt. Dargestellt werden außerdem alle UE, die bei mindestens 5% der Patienten auftreten.
ERADICATE	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der Behandlung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis auftraten. UE wurden während der gesamten Studie erhoben. Keine Angabe zum Zeitraum der dargestellten UE. Kategorisierung des Schweregrads der UE nach der NIAID Division of AIDS (DAIDS)-Toxizitätstabelle (version 1.0).
Historische Studien mit den Vergleichstherapien	
ADVANCE	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der Behandlung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis auftraten.
ATTAIN	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der ersten 12 Wochen und der gesamten Behandlungsdauer auftraten.
Bronowicki 2014	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der Behandlung und bis 4 Wochen danach auftraten.
COMMAND-1	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der Behandlung und bis 4 Wochen danach auftraten.
Flamm 2013	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE und deren Schwere entsprechend einer modifizierten WHO-Gradierung. Keine Angaben über den Zeitraum der Erfassung unerwünschter Ergebnisse.
ILLUMINATE	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE entsprechend DAIDS. Keine Angaben über den Zeitraum der Erfassung unerwünschter Ergebnisse.
JUMP-C	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE. Keine Angaben über den Zeitraum der Erfassung unerwünschter Ergebnisse.
Laguno 2004	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE und deren Schwere entsprechend der WHO Klassifizierung, die während der Behandlung auftraten.
Laguno 2009	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE und deren Schwere entsprechend der WHO Klassifizierung, die während der Behandlung auftraten.
Manns 2014	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE entsprechend DAIDS. Keine Angaben über den Zeitraum der Erfassung unerwünschter Ergebnisse.
Marcellin 2011	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE und SUE, die während der Behandlung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis auftraten. Inzidenz der SUE, die bis 24 Wochen nach der letzten Dosis auftraten, sofern zumindest möglicherweise mit der Telaprevir-Therapie in Relation gebracht, oder zumindest mit einer Schwere von Grad 3.
OPTIMIZE	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten. Anzahl/Anteil der Patienten mit SUE inklusive Tod, die während des Behandlungszeitraumes auftraten.
PROPEL	Anzahl der Patienten mit UE. Keine Angaben über den Zeitraum der Erfassung unerwünschter Ergebnisse.
QUEST-1	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der ersten 12 Wochen und der gesamten Behandlungsdauer auftraten.
QUEST-2	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der ersten 12 Wochen und der gesamten Behandlungsdauer auftraten.
REALIZE	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der Behandlung und bis 4 Wochen danach auftraten.

Studie	Operationalisierung
RESPOND-2	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE und deren Schwere entsprechend einer modifizierten WHO-Gradierung. Keine Angaben über den Zeitraum der Erfassung unerwünschter Ergebnisse.
Rodriguez-Torres 2012	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE oder SUE über den Zeitraum der Behandlungsdauer und Nachbeobachtung.
SPRINT-1	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der Behandlung auftraten.
SPRINT-2	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der Behandlung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis auftraten. Anzahl/Anteil der Patienten mit SUE inklusive Tod, die nach Einschluss in die Studie bis 30 Tage nach Austritt des Patienten aus der Studie auftraten.
Sulkowski 2013a	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE und SUE, die während der Behandlung auftraten.
Sulkowski 2013b	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE und SUE, die während der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten. UE wurden anhand der <i>Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, version 1.0.</i> nach Schwere kategorisiert.

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.

Studien mit der FDC LDV/SOF

Randomisierte Studien

Für die Anwendung der FDC LDV/SOF werden für die Beurteilung des Nutzens bzw. Zusatznutzens Studienarme aus folgenden randomisierten Studien in nicht adjustierten ITCs berücksichtigt: ELECTRON (Part 6), GS-US-337-0121, ION-1, ION-2, ION-3 und LONESTAR. Ergebnisse aus den Studien ELECTRON-2 und SOLAR-1 werden nicht vergleichend dargestellt. Ergebnisse aus der Studie GS-US-337-0113 werden der Vollständigkeit halber dargestellt. Zusätzlich werden aus den Studien ION-, ION-2 und ION-3 die Ergebnisse aus den Armen mit der FDC LDV/SOF den entsprechenden Armen mit der FDC LDV/SOF + RBV direkt vergleichend gegenübergestellt.

Mit Ausnahme der Studie GS-US-337-0121 wurden alle Studien offen durchgeführt. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Kenntnis der Behandlung die Häufigkeit und Beurteilung der UE beeinflusst hat. In keiner der Studien wurde das ITT-Prinzip umgesetzt, da in die Analyse nur Patienten eingingen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, auf die sie randomisiert wurden (Safety-Analysis-Set). Das Safety-Analysis-Set entspricht in der Regel dem Full-Analysis-Set. Wurden Patienten anders behandelt, als durch die Randomisierung vorgesehen, dann wurden sie für die Analyse der UE für die Behandlung berücksichtigt, die sie tatsächlich erhalten haben. Daher wird für die Studie GS-US-337-0121 aus dem für die nicht adjustierten ITCs relevanten Arm ein Patient mehr berücksichtigt, als ursprünglich randomisiert. Wie bereits im Abschnitt 4.3.2.3.2.2 dargestellt wurde, ist die Anzahl der Patienten die nicht im Full-Analysis-Set berücksichtigt wurden, in

allen Studien sehr gering. Für die UE-Endpunkte aus den offen durchgeführten Studien kann ein Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, weil die Behandlung offen erfolgte.

Einarmige Studie

Die Studie ERADICATE wurde quasi einarmig durchgeführt, auch wenn zwei Gruppen unterschieden werden. In Bezug auf die Erhebung der UE-Endpunkte gelten die Ausführungen für die randomisierten Studien mit der FDC LDV/SOF. Die Ergebnisse der Studie wurden nach dem ITT-Prinzip ausgewertet. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden auch behandelt und gingen in die Analyse ein. Für die UE-Endpunkte aus dieser Studie kann ein Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, weil die Behandlung offen erfolgte.

Historische Vergleichsstudien

Generell ist die Berichterstattung der unerwünschten Ereignisse in den Vollpublikationen der historischen Vergleichsstudien unvollständig und entspricht nicht den Standards der Berichterstattung für unerwünschte Ereignisse. In der Regel ist nicht nachvollziehbar, über welchen Zeitraum unerwünschte Ereignisse erfasst wurden und welche Art der Kodierung angewendet wurde. Die Angaben zu Dauer, Schwere, Relation zur Studienmedikation, deren Ausgang und Konsequenz für die weitere Studienteilnahme wird in der Regel nicht oder nur unvollständig berichtet. Zudem werden häufig hohe (bis $\geq 20\%$) Berichtsgrenzen (*cut off*) gewählt. Das macht einen Vergleich unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse mit weniger hoher Inzidenz unmöglich. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus diesen Studien als hoch verzerrt anzusehen.

Angesichts des prinzipiell hohen Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE spielen mögliche Verzerrungsaspekte, die sich aus Unterschieden in den Patientencharakteristika der jeweils betrachteten Studien ergeben könnten, eine untergeordnete Rolle und werden hier nicht weiter diskutiert.

Dennoch liefert die Gesamtheit der historischen Studien einen Überblick über die Sicherheit der Standardintervention in der betrachteten Patientenpopulation und kann durch Gegenüberstellung der Daten Hinweise auf einen möglichen Zusatznutzen der Therapie mit der FDC LDV/SOF im Hinblick auf die Sicherheit der Behandlung geben. Es ist außerdem zu berücksichtigen, dass für SUE in klinischen Studien üblicherweise eine einheitliche Definition gilt und dass auch für den Endpunkt Abbruch wegen UE ein relativ geringes Verzerrungspotenzial anzunehmen ist.

Verzerrungspotenzial für UE-Endpunkte in den nicht adjustierten ITCs durch unterschiedliche Erfassungszeiträume

Die Erfassungszeiträume für UE waren in Studien mit der FDC LDV/SOF – mit Ausnahme der Studie ERADICATE – identisch und umfassten den Zeitraum der Behandlung und zusätzlich 30 Tage nach Ende der Behandlung. In vielen Studien mit der Vergleichstherapie wurde der Zeitraum für die Erfassung von UE vergleichbar definiert. Für einige Studien galt nach Therapieende ein längerer Erfassungszeitraum und für etliche andere Studien liegen Angaben

zum Zeitraum der Erfassung nicht vor. Bereits aus diesen unterschiedlichen Definitionen resultiert die Möglichkeit, dass es beim Vergleich der UE in nicht adjustierten ITCs zur Verzerrung kommt.

Ein weiteres Problem stellten die unterschiedlichen Behandlungszeiträume dar, die sich aus der zulassungskonformen Anwendung der Therapieregime ergeben. So wird die FDC LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen, ggf. auch nur für 8 Wochen eingesetzt. Die Vergleichstherapie bei Patienten mit CHC durch GT 1 wird für die Mehrzahl der Patienten über 48 Wochen angewendet. Diese Diskrepanz der unterschiedlich langen Behandlung kann als mögliche Verzerrung interpretiert werden, da bei längerer Therapiedauer die Wahrscheinlichkeit für UE zunimmt und als UE jedes unerwünschte Ereignis erfasst wird und nicht nur solche UE, die in Zusammenhang mit der gepüpften Arzneimitteltherapie stehen. D.h., je länger ein Patient im Hinblick auf UE beobachtet wird, desto wahrscheinlicher ist es, dass UE auftreten, auch unabhängig von der Arzneimitteltherapie. Vor dem Hintergrund, dass eine kurze Therapiedauer als Vorteil an sich anzusehen ist, entsteht ein Dilemma, das sich im Rahmen nicht adjustierter ITCs auf Basis aggregierter Daten nicht aufheben lässt.

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.

Für die weiter unten dargestellten Ergebnisse aus nicht adjustierten ITC wurde der Vergleich auf die Endpunkte UE gesamt, SUE, UE mit einer Schwere von mindestens 3, Tod, Abbruch und UE sowie Anämie beschränkt. Die Beschränkung erfolgte deshalb, da für den Bericht von UE in nicht adjustierten ITC ein deutliches Verzerrungspotenzial anzunehmen ist. Für die im nicht adjustierten ITC betrachteten UE besteht ebenfalls ein Verzerrungspotenzial, doch ist es als bedeutend geringer einzuschätzen als für andere UE, wie bspw. Müdigkeit oder psychiatrische Ereignisse.

Um dennoch ein Gesamtbild des möglichen Profils von UE zu geben, die unter einer Therapie mit der FDC LDV/SOF auftreten können, wird den nicht adjustierten ITCs eine Darstellung der UE vorangestellt, die bei mindestens 5% der mit der FDC LDV/SOF behandelten Patienten auftraten. Die Darstellung umfasst die zulassungskonformen Therapiearme der Studien ION-1, ION-2, ION-3, GS-US-337-0121, ELECTRON (Part 6), und LONESTAR. Außerdem werden entsprechende Ergebnisse aus der Studie ELECTRON-2 für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 vorgelegt. Die in der Studie geprüfte Anwendung der Kombination aus der FDC LDV/SOF mit RBV über 12 Wochen entspricht zwar nicht der erteilten Zulassung, doch wurde die Zulassung auf Basis der Studie ELECTRON-2 erteilt. Aufgrund des günstigen Sicherheitsprofils auch in Kombination mit RBV wurde die Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen empfohlen, um die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen von SVR zu erhöhen.

Wie bereits erwähnt, werden der Vollständigkeit halber auch die entsprechenden Ergebnisse aus der Studie GS-US-337-0113 dargestellt, die ausschließlich in Japan durchgeführt wurde

und daher nicht dem deutschen Versorgungskontext entspricht. Zusätzlich werden aus den Studien ELECTRON (Part 6), ION-1, ION-2, ION-3 und LONESTAR auch die dem zulassungskonformen Arm mit der FDC LDV/SOF entsprechenden Arme mit zusätzlicher RBV-Anwendung gegenübergestellt. Auf diese Weise können im direkten Vergleich zumindest Art und Häufigkeit der Ribavirin-Komponente orientierend dargestellt werden. Der Vergleich kann deshalb nur orientierend sein, weil die Anwendung von Ribavirin in den Vergleichstherapien PEG/RBV sowie PI/PEG/RBV erstens länger dauert als 12 Wochen. Zudem enthalten die Vergleichstherapien zusätzlich PEG und/oder die Proteasehemmer Boceprevir oder Telaprevir, die zusätzlich die Wahrscheinlichkeit für UE erhöhen.

Randomisierte Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur Anwendung der FDC bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose (SOLAR-1-Studie)

Aus der noch laufenden randomisierten Studie SOLAR-1 werden an dieser Stelle Ergebnisse zu UE vorgelegt, die bei Patienten in den Studienarmen mit 24-wöchiger Behandlung mit der FDC LDV/SOF + RBV auftraten. In die Studie wurden Patienten mit dekompensierter Zirrhose eingeschlossen, bei denen eine Lebertransplantation noch nicht erfolgte, sowie Patienten nach einer Lebertransplantation, die jeweils stratifiziert nach dem Fortschritt der Lebererkrankung randomisiert wurden.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen – Ergebnisse der Studie SOLAR-1 bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose, bei denen noch keine Lebertransplantation erfolgt ist

	SOLAR-1			
	LDV/SOF + RBV 24W			
	Prä-Tx CPT B N=29		Prä-Tx CPT C N=26	
	n	%	n	%
UE insgesamt	27	93	26	100
UE mit einer Schwere ≥ 3	8	28	11	42
SUE	10	34	11	42
SUE, die auf die Therapie zurückgeführt wurden (gesamt)	0	0	2	8
Abbruch wegen UE	1	3	2	8
Tod	2	7	1	4
Dargestellt sind die Ergebnisse für alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. CPT: Child-Pugh-Turcotte-Klassifikation der Leberzirrhose (B: Leberfunktion mäßig eingeschränkt, C: Leberfunktion erheblich eingeschränkt), LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, W: Wochen				

Tabelle 4-70 zeigt die Ergebnisse für Patienten mit dekompensierter Zirrhose, bei denen noch bis zum Studienbeginn noch keine Transplantation erfolgt war und die für eine 24-wöchige

Behandlung mit der FDC LDV/SOF + RBV randomisiert wurden. Insgesamt traten bei 93% der Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (CPT B) UE auf und bei allen Patienten mit erheblicher Einschränkung der Leberfunktion (CPT C). SUE traten bei 10 von 29 Patienten (29%) in der Gruppe CPT B, von denen jedoch bei keinem Ereignis ein Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen wurde. In der Gruppe CPT C wurde bei 11 von 26 Patienten (42%) SUE beobachtet, von denen bei 2 ein direkter Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen wurde. Die vorzeitigen Abbrüche traten wegen UE auf, die in Zusammenhang mit der Grunderkrankung zu sehen sind (Sepsis, hepatische Enzephalopathie, Hämoperitoneum). In einem Behandlungsarm starben 2 Patienten (Gruppe CPT B) im anderen 1 Patient (CPT C) während der Teilnahme an der Studie. Angaben dazu, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation anzunehmen fehlen, doch ist dies bei den genannten Todesursachen (Sepsis, Multiorganversagen, Niereninsuffizienz, Herzstillstand) kaum anzunehmen, sondern es dürfte hier eher die schwere Grunderkrankung relevant sein.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen – Ergebnisse der Studie SOLAR-1 bei Patienten nach Lebertransplantation

	SOLAR-1							
	LDV/SOF + RBV 24W							
	Post-Tx F03-F3 N=56		Post-Tx CPT A N=25		Post-Tx CPT B N=26		Post-Tx CPT C N=4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
UE insgesamt	55	98	24	96	26	100	4	100
UE mit einer Schwere ≥ 3	14	25	7	28	9	35	1	25
SUE	12	21	4	16	11	42	4	100
SUE, die auf die Therapie zurückgeführt wurden (gesamt)	1	2	2	8	1	4	0	0
Anämie	1	2	1	4	0	0	0	0
Hämolytische Anämie	0	0	0	0	1	4	0	0
Sick-Sinus-Syndrom	0	0	1	4	0	0	0	0
Sinusarrhythmie	0	0	1	4	0	0	0	0
Abbruch wegen UE	2	4	0	0	3	12	0	0
Tod	0	0	0	0	2	8	0	0
Dargestellt sind die Ergebnisse für alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.								
F0-F3: Stadium der Leberfibrosierung (F0: keine Fibrose, F1: geringgradige Fibrose, F2: mittelgradige Fibrose, F3: hochgradige Fibrose), CPT: Child-Pugh-Turcotte-Klassifikation der Leberzirrhose (A: Leberfunktion nicht eingeschränkt, B: Leberfunktion mäßig eingeschränkt, C: Leberfunktion erheblich eingeschränkt), LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, W: Wochen								

Die Ergebnisse für die Patienten, bei denen eine Lebertransplantation erfolgte, sind in Tabelle 4-71 dargestellt. Die Häufigkeit von UE insgesamt war in allen Gruppen hoch und lag zwischen 96 und 98% betroffener Patienten. UE mit einer Schwere ≥ 3 traten bei 25 bis 35% der Patienten auf. SUE waren mit Häufigkeiten zwischen 16 (4 von 25 Patienten) und 100% (4

von 4 Patienten) ebenfalls häufig. Die Raten von SUE, die auf die Behandlung mit der FDC LDV/SOF zurückgeführt wurde, lagen mit 0 bis 8% (2 von 25 Patienten) jedoch deutlich niedriger. Zu diesen Therapie-bezogenen UE gehörten Anämien (insgesamt 2 Patienten), hämolytische Anämien (1 Patient) sowie Sick-Sinus-Syndrom und Sinusarrhythmie (1 Patient). In dem Behandlungsarm, der Patienten mit mäßiger Leberfunktionseinschränkung umfasste (CPT B), traten 2 Todesfälle auf, für die kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt wurde.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass das zugelassene Therapieregime einer 24-wöchigen Anwendung der FDC LDV/SOF + RBV auch bei Patienten mit Leberzirrhose einschließlich dekompenzierter Zirrhose und Patienten nach Transplantation gut verträglich ist und nur selten zu SUE führt, die auf die Therapie zurückzuführen sind. Auch Therapieabbrüche wegen UE traten selten auf.

Randomisierte Studie des pharmazeutischen Unternehmers zur Anwendung der FDC LDV/SOF bei japanischen Patienten

Der Vollständigkeit halber werden an dieser Stelle die Ergebnisse zu UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% für die Studie GS-US-337-0113 dargestellt. Die Gründe, warum diese japanische Studie für die nicht adjustierten ITCs nicht berücksichtigt wurde, sind bereits an anderer Stelle des Dossiers dargelegt worden (s. Abschnitt 4.3.2.3.2.1 unter der Zwischenüberschrift „Randomisierte Studie des pharmazeutischen Unternehmers bei japanischen Patienten“).

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen –UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5%: Ergebnisse der Studie GS-US-337-0113 mit ausschließlich japanischen Patienten:

Studie	GS-US-337-0113			
Arm	LDV/SOF 12 Wochen		LDV/SOF + RBV 12 Wochen	
Patienten (N)	171		170	
Patienten mit jeglichem Ereignis ¹ , n (%)	110	64,3	127	74,7
Patienten mit Ereignis ¹ mit einer Häufigkeit von mindestens 5%	n	%	n	%
Nasopharyngitis	48	28,1	38	22,4
Kopfschmerzen	11	6,4	14	8,2
Unwohlsein (<i>Malaise</i>)	9	5,3	9	5,3
Juckreiz	6	3,5	13	7,6
Stomatitis	6	3,5	10	5,9
Hautausschlag (<i>Rash</i>)	5	2,9	14	8,2
Übelkeit	5	2,9	9	5,9
Anämie	3	1,8	23	13,5
¹ Klassifikation der UE nach MedDRA Preferred Terms, MedDRA Version 17.0 - Auswertung anhand SAS-Population - Patienten wurden einmal pro MedDRA Preferred Term berücksichtigt - Daten wurden bis zum Zeitpunkt „letzte Verabreichung der Studienmedikation + 30 Tage“ berücksichtigt LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, SAS: Safety Analysis Set, UE: unerwünschte Ereignisse, W: Wochen				

Die Ergebnisse aus der Studie GS-US-337-0113 bestätigen die Ergebnisse, die auch in den übrigen Studien mit der FDC LDV/SOF gewonnen wurden. Es treten unter der FDC LDV/SOF bei 12-wöchiger Therapie nur wenige UE auf, unter denen Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Unwohlsein am häufigsten sind mit 28,1%, 6,4% bzw. 5,3%. Ebenfalls bestätigt wird das Ergebnis, dass eine Anämie bei alleiniger Gabe der FDC mit 1,8% seltener auftritt als bei gleichzeitiger Gabe von RBV mit 13,5%.

Nicht vergleichende Darstellung der UE mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in der FDC-Studien bei GT 3

ELECTRON-2

In der Tabelle 4-73 sind die UE dargestellt, die bei mindestens 5% der Patienten unter der 12-wöchigen Anwendung der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3 auftraten. Insgesamt waren 88,5% der 26 Patienten von UE betroffen. Am häufigsten waren Infektionen der oberen Atemwege (34,6%), Kopfschmerzen

(30,8%), Anämie und Übelkeit (jeweils 15,4%). Alle übrigen genannten UE traten bei weniger als 10% der Patienten auf.

Tabelle 4-73: Studie ELECTRON-2, Gruppe 4 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3): UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5%

Studie	ELECTRON-2
Arm	Gruppe 4 (LDV/SOF+RBV 12W)
Patienten (N)	26
Patienten mit jeglichem Ereignis ¹ , n (%)	23 (88,5)
Patienten mit Ereignis ¹ mit einer Häufigkeit von mindestens 5%	n (%)
Infektionen der oberen Atemwege	9 (34,6)
Kopfschmerzen	8 (30,8)
Übelkeit	4 (15,4)
Hämolytische Anämie	4 (15,4)
Schlaflosigkeit	3 (11,5)
Gastroenteritis	3 (11,5)
Fatigue	2 (7,7)
Obstipation	2 (7,7)
Infektion der unteren Atemwege	2 (7,7)
Muskelzerrungen	2 (7,7)
Reizbarkeit	2 (7,7)
Arthralgie	2 (7,7)
Mundtrockenheit	2 (7,7)
Hypästhesie	2 (7,7)
Stimmungsschwankungen	2 (7,7)
Pruritus	2 (7,7)
Sinusitis	2 (7,7)
Zahnabszess	2 (7,7)
Angstzustände	1 (3,8)
Erbrechen	1 (3,8)
Kognitive Störungen	1 (3,8)
¹ Klassifikation der UE nach MedDRA Preferred Terms, MedDRA Version 16.1 - Auswertung anhand SAS-Population - Patienten wurden einmal pro MedDRA Preferred Term berücksichtigt - Daten wurden bis zum Zeitpunkt „letzte Verabreichung der Studienmedikation + 30 Tage“ berücksichtigt LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, SAS: Safety Analysis Set, UE: unerwünschte Ereignisse, W: Wochen	

Vergleichende Darstellung der UE in den zulassungskonformen FDC-Armen mit den jeweiligen RBV-Armen in den FDC-Studien (UE≥5%)

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf Patienten mit einer CHC durch GT1, die entweder entsprechend der Zulassung über 12 bzw. 24 Wochen mit der FDC LDV/SOF behandelt wurden oder im randomisierten Vergleich eine Therapie über 12 bzw. 24 Wochen mit der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV erhielten.

ELECTRON (Part 6)

Tabelle 4-74 zeigt die Ergebnisse für therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1. Alle Patienten haben auf die vorherige Therapie mit einem Null-Response reagiert und alle Patienten hatten eine Zirrhose. Wegen der geringen Zahl von Patienten in den dargestellten Therapiearmen, sind die Ergebnisse nur eingeschränkt zu interpretieren. RR und 95%KI wurden für diese Studie aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen je Studienarm nicht berechnet.

Bei den allein mit der FDC LDV/SOF behandelten Patienten trugen bei insgesamt 7 von 10 (70%) UE auf, bei den mit der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV behandelten Patienten waren es 8 von 9 (77,9%). Unter LDV/SOF waren mit 30% Kopfschmerzen am häufigsten, unter LDV/SOF + RBV mit 44,4% Übelkeit.

Tabelle 4-74: Studie ELECTRON, Part 6, Gruppen 16 und 17 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einem Studienarm

Studie	ELECTRON ¹⁾			
Arm	Gruppe 16 (LDV/SOF 12W)		Gruppe 17 (LDV/SOF+RBV 12W)	
Patienten (N)	10		9	
Patienten mit jeglichem Ereignis ²⁾ , n (%)	7 (70,0)		8 (88,9)	
Patienten mit Ereignis ²⁾ mit einer Häufigkeit von mindestens 5%	n	(%)	n	(%)
Kopfschmerzen	3	30,0	2	22,2
Lethargie	3	20,0	2	22,2
Fatigue	1	10,0	1	11,1
Infektionen der oberen Atemwege	1	10,0	1	11,1
Muskelkrämpfe	1	10,0	1	11,1
Deprimierte Stimmung	1	10,0	1	11,1
Exkoriation	1	10,0	1	11,1
Muskuloskelettale Brustschmerzen	1	10,0	1	11,1
Belastungsdyspnoe	1	10,0	0	0
Abdominale Schwellung	1	10,0	0	0
Husten	1	10,0	0	0
Blähungen	1	10,0	0	0

Studie	ELECTRON ¹⁾			
	Gruppe 16 (LDV/SOF 12W)		Gruppe 17 (LDV/SOF+RBV 12W)	
Hämaturie	1	10,0	0	0
Hypertonie	1	10,0	0	0
Verstauchungen	1	10,0	0	0
Veränderte Stuhlgewohnheiten	1	10,0	0	0
Obstruktion der Eustachischen Röhre	1	10,0	0	0
Hämatome	1	10,0	0	0
Nackenschmerzen	1	10,0	0	0
Periphere Ödeme	1	10,0	0	0
Gliederschmerzen	1	10,0	0	0
Hautpapillom	1	10,0	0	0
Halsreizung	1	10,0	0	0
Gewichtszunahme	1	10,0	0	0
Übelkeit	0	0	4	44,4
Erbrechen	0	0	2	22,2
Angstzustände	0	0	2	22,2
Arthralgie	0	0	2	22,2
Konjunktivitis	0	0	2	22,2
Gastroösophagealer Reflux	0	0	2	22,2
Gastroenteritis	0	0	2	22,2
Muskuloskelettale Schmerzen	0	0	2	22,2
Schlaflosigkeit	0	0	1	11,1
Depression	0	0	1	11,1
Präsynkope	0	0	1	11,1
Bauchschmerzen	0	0	1	11,1
Trockene Haut	0	0	1	11,1
Dyspnoe	0	0	1	11,1
Hitzewallungen	0	0	1	11,1
Hitzeverbrennungen	0	0	1	11,1
Amnesie	0	0	1	11,1
Brustschmerzen	0	0	1	11,1
Erektile Dysfunktion	0	0	1	11,1
Leistenabszess	0	0	1	11,1
Verminderte Libido	0	0	1	11,1
Verletzungen der Gliedmaßen	0	0	1	11,1

Studie	ELECTRON ¹⁾			
Arm	Gruppe 16 (LDV/SOF 12W)		Gruppe 17 (LDV/SOF+RBV 12W)	
Lymphadenopathie	0	0	1	11,1
Makulopapulöser Ausschlag	0	0	1	11,1
Fußpilz	0	0	1	11,1
Nabelbruch	0	0	1	11,1
1) Wegen der geringen Anzahl von Patienten wurden RR nicht berechnet. 2) Klassifikation der UE nach MedDRA Preferred Terms, MedDRA Version 16.0 - Auswertung anhand SAS-Population - Patienten wurden einmal pro MedDRA Preferred Term berücksichtigt - Daten wurden bis zum Zeitpunkt „letzte Verabreichung der Studienmedikation + 30 Tage“ berücksichtigt LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, SAS: Safety Analysis Set, UE: unerwünschte Ereignisse, W: Wochen				

ION-1

Die Ergebnisse zu UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 zeigt Tabelle 4-75. Bei den nur mit der FDC LDV/SOF behandelten Patienten waren UE insgesamt mit einem Anteil betroffener Patienten von 80,8% seltener als bei den Patienten, die zusätzlich RBV erhielten (RR 0,94 (95%KI 0,86;1,02)). Die häufigsten UE unter der FDC allein waren Kopfschmerzen (25,2%), Fatigue (21,5%), Übelkeit (11,2%) und Diarrhö (11,2%). Bei zusätzlicher Gabe von RBV wurde am häufigsten von Fatigue (36,4%), Kopfschmerzen (23,0%), Schlaflosigkeit (20,7%) und Übelkeit (17,1%) berichtet. Bei den allein mit der FDC behandelten Patienten trat in keinen Fall eine Anämie auf. Von den 217 Patienten, die die FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV erhielten, entwickelten dagegen 25 (11,5%) eine Anämie. Das RR wurde nicht berechnet, da bei den allein mit der FDC behandelten Patienten kein entsprechendes Ereignis auftrat. Hervorgehoben werden soll hier noch die Fatigue, die bei zusätzlicher RBV-Gabe ebenfalls häufiger als unter der FDC allein auftrat (RR 0,59 (95%KI 0,43;0,81)).

Tabelle 4-75: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einem Studienarm bei einer Therapiedauer von 12 Wochen

Studie	ION-1				
Arm	LDV/SOF 12W		LDV/SOF + RBV 12W		Gruppe 1 vs. Gruppe 2
Patienten (N)	214		217		
	n	%	n	%	RR [95%KI]
Patienten mit jeglichem Ereignis ¹⁾	173	80,8	187	86,2	0,94 [0,86;1,02]
Patienten mit Ereignis ¹⁾ mit einer Häufigkeit von mindestens 5%	n	%	n	%	RR [95%KI]

Studie	ION-1				
Arm	LDV/SOF 12W		LDV/SOF + RBV 12W		Gruppe 1 vs. Gruppe 2
Patienten (N)	214		217		
	n	%	n	%	RR [95%KI]
Kopfschmerzen	54	25,2	50	23,0	1,1 [0,78;1,53]
Fatigue	46	21,5	79	36,4	0,59 [0,43;0,81]
Übelkeit	24	11,2	37	17,1	0,66 [0,41;1,06]
Diarrhö	24	11,2	18	8,3	1,35 [0,76;2,42]
Schlaflosigkeit	17	7,9	45	20,7	0,38 [0,23;0,65]
Hautauschlag	16	7,5	21	9,7	0,77 [0,41;1,44]
Asthenie	14	6,5	23	10,6	0,62 [0,33;1,17]
Nasopharyngitis	14	6,5	9	4,1	1,58 [0,7;3,57]
Obstipation	13	6,1	12	5,5	1,1 [0,51;2,35]
Rückenschmerzen	12	5,6	5	2,3	2,43 [0,87;6,79]
Bauchschmerzen	12	5,6	9	4,1	1,35 [0,58;3,14]
Reizbarkeit	11	5,1	17	7,8	0,66 [0,31;1,37]
Pruritus	11	5,1	22	10,1	0,51 [0,25;1,02]
Schwindelgefühl	11	5,1	10	4,6	1,12 [0,48;2,57]
Verminderter Appetit	10	4,7	12	5,5	0,85 [0,37;1,91]
Arthralgie	9	4,2	14	6,5	0,65 [0,29;1,47]
Myalgie	9	4,2	13	6,0	0,7 [0,31;1,61]
Dyspepsie	7	3,3	11	5,1	0,65 [0,25;1,63]
Muskelkrämpfe	7	3,3	14	6,5	0,51 [0,21;1,23]
Erbrechen	7	3,3	9	4,1	0,79 [0,3;2,08]

Studie	ION-1				
Arm	LDV/SOF 12W		LDV/SOF + RBV 12W		Gruppe 1 vs. Gruppe 2
Patienten (N)	214		217		
	n	%	n	%	RR [95%KI]
Angstzustände	7	3,3	9	4,1	0,79 [0,3;2,08]
Husten	6	2,8	22	10,1	0,28 [0,11;0,67]
Schmerzen im Oberbauch	5	2,3	11	5,1	0,46 [0,16;1,3]
Depression	5	2,3	6	2,8	0,85 [0,26;2,73]
Gastroösophagealer Reflux	4	1,9	7	3,2	0,58 [0,17;1,95]
Dyspnoe	3	1,4	18	8,3	0,17 [0,05;0,57]
Belastungsdyspnoe	3	1,4	9	4,1	0,34 [0,09;1,23]
Trockene Haut	2	0,9	14	6,5	0,14 [0,03;0,63]
Anämie	0	0	25	11,5	-
¹ Klassifikation der UE nach MedDRA Preferred Terms, MedDRA Version 16.0 - Auswertung anhand SAS-Population - Patienten wurden einmal pro MedDRA Preferred Term berücksichtigt - Daten wurden bis zum Zeitpunkt „letzte Verabreichung der Studienmedikation + 30 Tage“ berücksichtigt LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, SAS: Safety Analysis Set, UE: unerwünschte Ereignisse, W: Wochen					

Bei 24-wöchiger Anwendung der FDC allein war die Häufigkeit von UE insgesamt mit 82,0% nicht höher als bei 12-wöchiger Anwendung. Bei zusätzlicher Gabe von RBV über 24 Wochen traten bei 93,1% der Patienten UE auf, die damit häufiger als bei Behandlung mit der FDC allein waren (RR 0,88 (95%KI 0,82;0,95)); Tabelle 4-76). Unter der Therapie mit der FDC LDV/SOF allein waren Kopfschmerzen und Fatigue mit 24,9 bzw. 24,4% am häufigsten. Diese UE waren auch bei zusätzlicher Gabe von RBV am häufigsten, doch waren insbesondere von der Fatigue mit 38,7% anteilig mehr Patienten betroffen als bei der Behandlung nur mit der FDC allein (RR 0,63 (95%KI 0,47;0,84)). Auch bei 24-wöchiger Therapie wurde kein Fall von Anämie bei Anwendung der FDC allein festgestellt, bei zusätzlicher Gabe von RBV waren 10,1% der Patienten betroffen.

Tabelle 4-76: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einem Studienarm bei einer Therapiedauer von 24 Wochen

Studie	ION-1				
Arm	LDV/SOF 24W (Gruppe 1)		LDV/SOF+RBV 24W (Gruppe 2)		Gruppe 1 vs. Gruppe 2
Patienten (N)	217		217		
Patienten mit jeglichem Ereignis ¹⁾	n	%	n	%	RR [95%KI]
Patienten mit jeglichem Ereignis ¹⁾	178	82,0	202	93,1	0,88 [0,82;0,95]
Patienten mit Ereignis ¹⁾ mit einer Häufigkeit von mindestens 5%	n	%	n	%	RR [95%KI]
Kopfschmerzen	54	24,9	66	30,4	0,82 [0,6;1,11]
Fatigue	53	24,4	84	38,7	0,63 [0,47;0,84]
Übelkeit	29	13,4	32	14,7	0,91 [0,57;1,44]
Schlaflosigkeit	26	12,0	46	21,2	0,57 [0,36;0,88]
Diarrhö	24	11,1	14	6,5	1,71 [0,91;3,22]
Arthralgie	21	9,7	13	6,0	1,62 [0,83;3,14]
Asthenie	20	9,2	26	12,0	0,77 [0,44;1,34]
Reizbarkeit	17	7,8	24	11,1	0,71 [0,39;1,28]
Hautausschlag	16	7,4	26	12,0	0,62 [0,34;1,11]
Husten	16	7,4	25	11,5	0,64 [0,35;1,16]
Obstipation	15	6,9	10	4,6	1,5 [0,69;3,26]
Schwindelgefühl	14	6,5	18	8,3	0,78 [0,4;1,52]
Dyspepsie	14	6,5	12	5,5	1,17 [0,55;2,46]
Nasopharyngitis	13	6,0	19	8,8	0,68 [0,35;1,35]
Angstzustände	12	5,5	19	8,8	0,63 [0,31;1,27]
Myalgie	12	5,5	12	5,5	1 [0,46;2,18]
Rückenschmerzen	12	5,5	14	6,5	0,86

Studie	ION-1				
Arm	LDV/SOF 24W (Gruppe 1)		LDV/SOF+RBV 24W (Gruppe 2)		Gruppe 1 vs. Gruppe 2
Patienten (N)	217		217		
Patienten mit jeglichem Ereignis ¹⁾	n	%	n	%	RR [95%KI]
					[0,41;1,81]
Muskelkrämpfe	9	4,1	12	5,5	0,75 [0,32;1,74]
Pruritus	8	3,7	20	9,2	0,4 [0,18;0,89]
Verminderter Appetit	8	3,7	9	4,1	0,89 [0,35;2,26]
Bauchschmerzen	7	3,2	8	3,7	0,88 [0,32;2,37]
Oberbauchschmerzen	7	3,2	9	4,1	0,78 [0,29;2,05]
Erbrechen	6	2,8	12	5,5	0,5 [0,19;1,31]
Dyspnoe	5	2,3	15	6,9	0,33 [0,12;0,9]
Depression	5	2,3	11	5,1	0,45 [0,16;1,29]
Trockene Haut	3	1,4	13	6,0	0,23 [0,07;0,8]
Gastroösophagealer Reflux	3	1,4	11	5,1	0,27 [0,08;0,96]
Belastungsdyspnoe	2	0,9	11	5,1	0,18 [0,04;0,81]
Anämie	0		22	10,1	-
1) Klassifikation der UE nach MedDRA Preferred Terms, MedDRA Version 16.0 - Auswertung anhand SAS-Population - Patienten wurden einmal pro MedDRA Preferred Term berücksichtigt - Daten wurden bis zum Zeitpunkt „letzte Verabreichung der Studienmedikation + 30 Tage“ berücksichtigt LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, SAS: Safety Analysis Set, UE: unerwünschte Ereignisse, W: Wochen					

ION-2

In der Studie ION-2 wurden therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 behandelt. Tabelle 4-77 zeigt die UE, die bei mindestens 5% der Patienten auftraten. Bei den Patienten, die nur die FDC LDV/SOF erhielten, waren UE mit einer Häufigkeit von 67% der Patienten seltener als bei den Patienten, die zusätzlich RBV erhielten (86,5%). Daraus ergibt sich ein RR von 0,77 (95%KI 0,67;0,9). Die häufigsten UE, die unter der FDC allein berichtet wurden,

waren Kopfschmerzen (25,7%), Fatigue (21,1%) und Übelkeit (11,9%). Die Patienten, die die FDC in Kombination mit RBV erhielten, berichteten am häufigsten über Fatigue (40,5%), Kopfschmerzen (23,4%), Übelkeit, (18,0%) und Schlaflosigkeit (16,2%). Unter der Kombination der FDC mit RBV trat bei 9 der 111 Patienten (8,1%) eine Anämie auf, bei den 109 Patienten, die nur die FDC erhielten, wurde in keinem Fall über eine Anämie berichtet. Auch in dieser Studie wurde bei 12-wöchiger Therapie neben der Anämie insbesondere die Fatigue häufiger bei zusätzlicher Gabe von RBV beobachtet (RR 0,52 (95%KI 0,34;0,8)).

Tabelle 4-77: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einem Studienarm bei einer Therapiedauer von 12 Wochen

Studie	ION-2				
Arm	LDV/SOF 12W (Gruppe 1)		LDV/SOF+RBV 12W (Gruppe 2)		Gruppe 1 vs. Gruppe 2
Patienten (N)	109		111		
Patienten mit jeglichem Ereignis ¹⁾	n	%	n	%	RR [95%KI]
Patienten mit jeglichem Ereignis ¹⁾	73	67,0	96	86,5	0,77 [0,67;0,9]
Patienten mit Ereignis ¹⁾ mit einer Häufigkeit von mindestens 5%	n	%	n	%	RR [95%KI]
Kopfschmerzen	28	25,7	26	23,4	1,1 [0,69;1,74]
Fatigue	23	21,1	45	40,5	0,52 [0,34;0,8]
Übelkeit	13	11,9	20	18,0	0,66 [0,35;1,26]
Schlaflosigkeit	10	9,2	18	16,2	0,57 [0,27;1,17]
Arthralgie	7	6,4	13	11,7	0,55 [0,23;1,32]
Diarrhöe	7	6,4	5	4,5	1,43 [0,47;4,36]
Bauchschmerzen	6	5,5	2	1,8	3,06 [0,63;14,81]
Nasale Kongestion	6	5,5	3	2,7	2,04 [0,52;7,94]
Husten	5	4,6	16	14,4	0,32 [0,12;0,84]
Myalgie	5	4,6	6	5,4	0,85 [0,27;2,7]
Pruritus	5	4,6	10	9,0	0,51 [0,18;1,44]
Infektionen der oberen Atemwege	4	3,7	6	5,4	0,68 [0,2;2,34]

Studie	ION-2				
	LDV/SOF 12W (Gruppe 1)		LDV/SOF+RBV 12W (Gruppe 2)		Gruppe 1 vs. Gruppe 2
Schwindelgefühl	3	2,8	8	7,2	0,38 [0,1;1,4]
Rückenschmerzen	3	2,8	3	2,7	1,02 [0,21;4,94]
Nasopharyngitis	3	2,8	5	4,5	0,61 [0,15;2,49]
Hautauschlag	2	1,8	11	9,9	0,19 [0,04;0,82]
Reizbarkeit	2	1,8	13	11,7	0,16 [0,04;0,68]
Angstzustände	2	1,8	7	6,3	0,29 [0,06;1,37]
Bronchitis	2	1,8	3	2,7	0,68 [0,12;3,98]
Obstipation	2	1,8	4	3,6	0,51 [0,1;2,72]
Erbrechen	2	1,8	3	2,7	0,68 [0,12;3,98]
Muskelkrämpfe	1	0,9	8	7,2	0,13 [0,02;1]
Sinusitis	1	0,9	6	5,4	0,17 [0,02;1,39]
Schmerzen im Oropharynx	1	0,9	3	2,7	0,34 [0,04;3,21]
Dyspnoe	0	0	16	14,4	-
Anämie	0	0	9	8,1	-
Trockene Haut	0	0	3	2,7	-
Belastungsdyspnoe	0	0	5	4,5	-
1) Klassifikation der UE nach MedDRA Preferred Terms, MedDRA Version 16.0 - Auswertung anhand SAS-Population - Patienten wurden einmal pro MedDRA Preferred Term berücksichtigt LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, SAS: Safety Analysis Set, UE: unerwünschte Ereignisse, W: Wochen					

UE, die mit einer Häufigkeit von mindestens 5% bei 24-wöchiger Anwendung der FDC LDV/SOF ohne bzw. mit RBV auftraten, sind in Tabelle 4-78 dargestellt. Insgesamt waren UE unter alleiniger Therapie mit der FDC mit 80,1% etwas seltener als bei zusätzlicher Gabe von RBV mit 90,1% (RR 0,9 (95%KI 0,8;1)). Bei Anwendung der FDC allein waren erneut Fatigue und Kopfschmerzen mit 23,9 bzw. 22,9% betroffener Patienten am häufigsten. Diese waren auch bei zusätzlicher Gabe von RBV am häufigsten, gefolgt von Übelkeit. Hervorzu-

heben sind die Fatigue, die bei 45% der zusätzlich mit RBV behandelten Patienten auftrat (RR 0,53 (95%KI 0,36;0,78)) sowie die Übelkeit mit einer Häufigkeit von 22,5% (RR 0,29 (95%KI 0,13;0,63)). Eine Anämie trat bei einem mit der FDC LDV/SOF allein behandelten Patienten auf (0,9%) und bei 10,8% der zusätzlich mit RBV behandelten Patienten (RR 0,08 (95%KI 0,01;0,64)). Auch Pruritis und Muskelkrämpfe traten bei den zusätzlich mit RBV behandelten Patienten häufiger auf.

Tabelle 4-78: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einem Studienarm bei einer Therapiedauer von 24 Wochen

Studie	ION-2				
Arm	LDV/SOF 24W (Gruppe 1)		LDV/SOF+RBV 24W (Gruppe 2)		Gruppe 1 vs. Gruppe 2
Patienten (N)	109		111		
Patienten mit jeglichem Ereignis ¹⁾	n	(%)	n	(%)	RR [95%KI]
Patienten mit jeglichem Ereignis ¹⁾	88	80,1	100	90,1	0,9 [0,8;1]
Patienten mit Ereignis ¹⁾ mit einer Häufigkeit von mindestens 5%	n	(%)	n	(%)	RR [95%KI]
Fatigue	26	23,9	50	45,0	0,53 [0,36;0,78]
Kopfschmerzen	25	22,9	35	31,5	0,73 [0,47;1,13]
Diarrhöe	9	8,3	17	15,3	0,54 [0,25;1,16]
Myalgie	8	7,3	10	9,0	0,81 [0,33;1,99]
Übelkeit	7	6,4	25	22,5	0,29 [0,13;0,63]
Arthralgie	7	6,4	17	15,3	0,42 [0,18;0,97]
Schwindelgefühl	7	6,4	12	10,8	0,59 [0,24;1,45]
Infektionen der oberen Atemwege	7	6,4	11	9,9	0,65 [0,26;1,61]
Hautausschlag	6	5,5	16	14,4	0,38 [0,16;0,94]
Obstipation	6	5,5	3	2,7	2,04 [0,52;7,94]
Husten	5	4,6	16	14,4	0,32 [0,12;0,84]
Schlaflosigkeit	4	3,7	19	17,1	0,21 [0,08;0,61]

Studie	ION-2				
	LDV/SOF 24W (Gruppe 1)		LDV/SOF+RBV 24W (Gruppe 2)		Gruppe 1 vs. Gruppe 2
Reizbarkeit	4	3,7	12	10,8	0,34 [0,11;1,02]
Rückenschmerzen	4	3,7	10	9,0	0,41 [0,13;1,26]
Bronchitis	4	3,7	8	7,2	0,51 [0,16;1,64]
Angstzustände	4	8,7	3	2,7	1,36 [0,31;5,93]
Dyspnoe	3	2,8	9	8,1	0,34 [0,09;1,22]
Trockene Haut	3	2,8	11	9,9	0,28 [0,08;0,97]
Nasopharyngitis	3	2,8	6	5,4	0,51 [0,13;1,98]
Sinusitis	3	1,8	7	6,3	0,44 [0,12;1,64]
Pruritus	2	1,8	10	9,0	0,2 [0,05;0,91]
Muskelkrämpfe	2	1,8	12	10,8	0,17 [0,04;0,74]
Anämie	1	0,9	12	10,8	0,08 [0,01;0,64]
Erbrechen	0	0	9	8,1	-
Bauchschmerzen	0	0	5	4,5	-
1) Klassifikation der UE nach MedDRA Preferred Terms, MedDRA Version 16.0 - Auswertung anhand SAS-Population - Patienten wurden einmal pro MedDRA Preferred Term berücksichtigt - Daten wurden bis zum Zeitpunkt „letzte Verabreichung der Studienmedikation + 30 Tage“ berücksichtigt LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, SAS: Safety Analysis Set, UE: unerwünschte Ereignisse, W: Wochen					

ION-3

Die Ergebnisse zu den UE, die mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in der Studie ION-3 berichtet wurden, zeigt Tabelle 4-79. In der Studie wurde die 8-wöchige Anwendung der FDC LDV/SOF vs. die Kombination der FDC mit RBV geprüft. Bei den 215 Patienten, die nur mit der FDC behandelt wurden, wurde für 147 (68,4%) über UE berichtet. Unter den 216 Patienten, die zusätzlich RBV erhielten, traten etwas häufiger UE auf, nämlich bei 166 (76,9%). Das RR berechnet sich mit 0,89 (95%KI 0,79;1). Unter der Behandlung mit der FDC allein wurde am häufigsten über Fatigue (20,9%) und Kopfschmerzen (14,0%) berichtet. Bei der Kombination der FDC mit RBV waren Fatigue und Kopfschmerzen mit 34,7 bzw. 25,0% ebenfalls die

häufigsten UE, gefolgt von Übelkeit (18,1%). Für die genannten UE bestätigen auch die RR und 95%KI, dass die beobachteten Unterschiede mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zufällig sind (Fatigue: RR 0,6 (95%KI 0,44;0,83), Kopfschmerzen: RR 0,56 (95%KI (0,37;0,84), Übelkeit: RR 0,39 (95%KI 0,22;0,68)). Auch in dieser Studie trat eine Anämie deutlich häufiger unter der Kombination der FDC LDV/SOF mit RBV auf, nämlich bei 17 Patienten (7,9%), während unter der FDC allein nur 2 Patienten (0,9%) betroffen waren (RR 0,12 (95%KI (0,03;0,51))).

Tabelle 4-79: Studie ION-3 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einem Studienarm

Studie	ION-3				
Arm	LDV/SOF 8W (Gruppe 1)		LDV/SOF+RBV 8W (Gruppe 2)		Gruppe 1 vs. Gruppe 2
Patienten (N)	215		216		
Patienten mit jeglichem Ereignis ¹⁾	n	%	n	%	RR [95%KI]
Patienten mit jeglichem Ereignis ¹⁾	147	68,4	166	76,9	0,89 [0,79;1]
Patienten mit Ereignis ¹⁾ mit einer Häufigkeit von mindestens 5%					
Fatigue	45	20,9	75	34,7	0,6 [0,44;0,83]
Kopfschmerzen	30	14,0	54	25,0	0,56 [0,37;0,84]
Übelkeit	15	7,0	39	18,1	0,39 [0,22;0,68]
Diarrhöe	15	7,0	13	6,0	1,16 [0,57;2,38]
Schlaflosigkeit	11	5,1	26	12,0	0,43 [0,22;0,84]
Arthralgie	9	4,2	12	5,6	0,75 [0,32;1,75]
Obstipation	9	4,2	12	5,6	0,75 [0,32;1,75]
Schwindelgefühl	6	2,8	13	6,0	0,46 [0,18;1,2]
Reizbarkeit	3	1,4	29	13,4	0,1 [0,03;0,34]
Hautauschlag	3	1,4	20	9,3	0,15 [0,05;0,5]
Husten	3	1,4	12	5,6	0,25 [0,07;0,88]
Muskelkrämpfe	3	1,4	12	5,6	0,25 [0,07;0,88]

Studie	ION-3				
Arm	LDV/SOF 8W (Gruppe 1)		LDV/SOF+RBV 8W (Gruppe 2)		Gruppe 1 vs. Gruppe 2
Pruritus	2	0,9	16	7,4	0,13 [0,03;0,54]
Anämie	2	0,9	17	7,9	0,12 [0,03;0,51]
Dyspnoe	0	0	11	5,1	-
1) Klassifikation der UE nach MedDRA Preferred Terms, MedDRA Version 16.0 - Auswertung anhand SAS-Population - Patienten wurden einmal pro MedDRA Preferred Term berücksichtigt - Daten wurden bis zum Zeitpunkt „letzte Verabreichung der Studienmedikation + 30 Tage“ berücksichtigt LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, SAS: Safety Analysis Set, UE: unerwünschte Ereignisse, W: Wochen					

LONESTAR

Für die Studie LONESTAR wurde die Behandlung jeweils in 2 Kohorten randomisiert durchgeführt. Die Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten war mit rund 20 je Studienarm relativ gering, so dass die Ergebnisse zu den UE für sich allein keine belastbare Aussage erlauben. RR und 95%KI wurden für diese Studie aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen je Studienarm nicht berechnet.

In der einen Kohorte wurden nur therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 behandelt. Die Ergebnisse für diese Patienten unter einer 8-wöchigen Therapie mit entweder der FDC LDV/SOF allein oder in Kombination mit RBV zeigt Tabelle 4-80. Die UE unter 8-wöchiger Therapie werden hier dargestellt, weil dieses Regime bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose eingesetzt werden kann (1). Die kurze Therapie erwies sich in beiden Armen als sehr verträglich: UE traten bei 45,0% der Patienten auf, die nur die FDC erhielten und bei 57,1% der Patienten, die zusätzlich mit RBV behandelt wurden. Abgesehen von Kopfschmerzen mit einer Häufigkeit von 14,3% im Arm LDV/SOF + RBV, waren von den einzelnen UE jeweils nicht mehr als 10% der Patienten betroffen. Auch in dieser Studie wurde bei keinem der Patienten, die nur mit der FDC behandelt wurden, eine Anämie festgestellt. Im Vergleichsarm waren 9,5% der Patienten betroffen. Von der Tendenz entsprechen die Ergebnisse denen, die in der Studie ION-3 gewonnen wurden (siehe Tabelle 4-79).

Tabelle 4-80: Studie LONESTAR (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einem Studienarm bei einer Therapiedauer von 8 Wochen

Studie	LONESTAR ¹⁾	
Arm	LDV/SOF 8W (Gruppe 1, therapienaive Patienten)	LDV/SOF + RBV 8W (Gruppe 2, therapienaive Patienten)

Studie	LONESTAR ¹⁾			
Arm	LDV/SOF 8W (Gruppe 1, therapienaive Patienten)		LDV/SOF + RBV 8W (Gruppe 2, therapienaive Patienten)	
Patienten (N)	20		21	
Patienten mit jeglichem Ereignis ² , n (%)	9 (45,0)		12 (57,1)	
Patienten mit Ereignis ² mit einer Häufigkeit von mindestens 5%	n	(%)	n	(%)
Übelkeit	2	10,0	2	9,5
Infektionen der oberen Atemwege	2	10,0	0	0
Kopfschmerzen	2	10,0	3	14,3
Diarrhö	2	10,0	0	0
Influenza	2	10,0	0	0
Bauchschmerzen	1	5,0	1	4,8
Rückenschmerzen	1	5,0	1	4,8
Bronchitis	1	5,0	1	4,8
Dermatitis	1	5,0	0	0
Muskelkrämpfe	1	5,0	0	0
Abdominale Schwellung	1	5,0	0	0
Obstipation	1	5,0	0	0
Vergrößerung der Ohrspeicheldrüsen	1	5,0	0	0
Anämie	0	0	2	9,5
Verminderter Appetit	0	0	2	9,5
Husten	0	0	2	9,5
Schlaflosigkeit	0	0	2	9,5
Harnwegsinfekt	0	0	2	9,5
Erbrechen	0	0	2	9,5
Fatigue	0	0	1	4,8
1) Wegen der geringen Anzahl von Patienten wurden RR nicht berechnet. 2) Klassifikation der UE nach MedDRA Preferred Terms, MedDRA Version 16.0 - Auswertung anhand SAS-Population - Patienten wurden einmal pro MedDRA Preferred Term berücksichtigt - Daten wurden bis zum Zeitpunkt „letzte Verabreichung der Studienmedikation + 30 Tage“ berücksichtigt LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, SAS: Safety Analysis Set, UE: unerwünschte Ereignisse, W: Wochen				

In der zweiten Kohorte der LONESTAR-Studie wurden therapieerfahrene Patienten über 12 Wochen entweder mit der FDC allein oder in Kombination mit RBV behandelt. Auch hier trugen UE nur bei einem Teil der Patienten auf: bei 36,8% der mit der FDC LDV/SOF allein behandelten Patienten und bei 57,1% der Patienten, die zusätzlich RBV erhielten. In dem

Arm, der mit der FDC allein behandelt wurden, trat keine der UE bei jeweils mehr als einem der 19 Patienten auf und es wurde für keinen Patienten über eine Anämie berichtet. In dem zusätzlich mit RBV behandelten Arm waren Anämie (28,6%), Übelkeit und Infektionen der oberen Atemwege am häufigsten (je 19,0%). Auch für die Kohorte der therapieerfahrenen Patienten gilt, dass die Ergebnisse in der Tendenz denen der Studie ION-2 entsprechen (Tabelle 4-77).

Tabelle 4-81: Studie LONESTAR (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einem Studienarm bei einer Therapiedauer von 12 Wochen

Studie	LONESTAR ¹⁾			
Arm	LDV/SOF 12W (Gruppe 4, therapieerfahrene Patienten)		LDV/SOF + RBV 12W (Gruppe 5, therapieerfahrene Patienten)	
Patienten (N)	19		21	
Patienten mit jeglichem Ereignis ²⁾ , n (%)	7 (36,8)		12 (57,1)	
Patienten mit Ereignis ²⁾ mit einer Häufigkeit von mindestens 5%	n (%)		n (%)	
Infektionen der oberen Atemwege	1	5,3	4	19,0
Kopfschmerzen	1	5,3	1	4,8
Rückenschmerzen	1	5,3	0	0
Bronchitis	1	5,3	1	4,8
Verminderter Appetit	1	5,3	0	0
Latente Tuberkulose	1	5,3	0	0
Pneumonie	1	5,3	0	0
Pruritus	1	5,3	0	0
Wirbelkörperkompressionsfrakturen	1	5,3	0	0
Tremor	1	5,3	0	0
Übelkeit	0	0	4	19,0
Anämie	0	0	6	28,6
Bauchschmerzen	0	0	1	4,8
Dermatitis	0	0	2	9,5
Muskelkrämpfe	0	0	2	9,5
1) Wegen der geringen Anzahl von Patienten wurden RR nicht berechnet. 2) Klassifikation der UE nach MedDRA Preferred Terms, MedDRA Version 16.0 - Auswertung anhand SAS-Population - Patienten wurden einmal pro MedDRA Preferred Term berücksichtigt - Daten wurden bis zum Zeitpunkt „letzte Verabreichung der Studienmedikation + 30 Tage“ berücksichtigt LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, SAS: Safety Analysis Set, UE: unerwünschte Ereignisse, W: Wochen				

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in allen oben dargestellten Studien die Art und Häufigkeit der UE auf die sehr gute Verträglichkeit der FDC LDV/SOF hinweist. Auffälligstes Ergebnis ist, dass unter der FDC/LDV/SOF allein Anämien nur selten auftreten: Unter den insgesamt 587 Patienten, die nur mit der FDC behandelt wurden, traten bei 2 Patienten (0,34%) Anämien auf, von den 595 Patienten, die zusätzlich RBV erhielten, waren 55 (9,24%) von einer Anämie als UE betroffen. Dieses Muster findet sich in allen Studien wieder. In den Studien ION-1, ION-2 und ION-3 wurde außerdem festgestellt, dass die Fatigue bei zusätzlicher Gabe von RBV mit etwa 35 bis 40% etwa von doppelt so vielen Patienten berichtet wurde wie bei alleiniger Therapie mit der FDC LDV/SOF, wo diese UE bei rund 20 bis 25% der Patienten auftrat.

Nicht adjustierte ITCs

Die Analysen zu UE auf Basis nicht adjustierter ITCs wurden auf Basis derselben Studienarme durchgeführt, die auch für die Beurteilung des Endpunkts SVR herangezogen wurden. Die Studien wurden auch entsprechend gruppiert und gegenübergestellt wie für die SVR-Analysen, so dass jeweils nur therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 betrachtet werden. Die Analysen zu den UE bei therapienativen Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion werden ebenfalls gesondert dargestellt. Im Unterschied zu den Analysen zum Endpunkt SVR liegen für die UE-Endpunkte keine Ergebnisse differenziert nach weiteren Patientenmerkmalen vor. Daher können für die Therapieregime, die sich auf Patientengruppen ohne oder mit Zirrhose beziehen, die UE-Daten nur für die in den jeweiligen Studienarmen untersuchten Gesamtpopulationen dargestellt werden.

Mögliches Verzerrungspotenzial bei der Beurteilung von UE in nicht adjustierten ITCs

Ergänzend zur obenstehenden Beurteilung des Verzerrungspotenzials bezogen auf den Endpunkt soll an dieser Stelle die mögliche Verzerrung durch die Methodik der nicht adjustierten ITCs diskutiert werden.

Prinzipiell ist davon auszugehen, dass die Gegenüberstellung von UE in nicht adjustierten ITCs einem Verzerrungspotenzial unterliegt. Dies hängt u.a. damit zusammen, dass alle UE erfasst werden und nicht nur solche, für die ein kausaler Zusammenhang mit der geprüften Arzneimitteltherapie besteht. Als mögliche Ursachen für das Verzerrungspotenzial sind verschiedene Gründe zu nennen:

- Unterschiedliche Erfassung von UE in den berücksichtigten Studien: Zwar werden UE weltweit nach identischen oder ähnlichen Klassifikationssystemen beschrieben, aber es ist dennoch nicht auszuschließen, dass es zu Unterschieden in der Anwendung bzw. bei der Interpretation dieser Klassifikationssysteme kommt.
- Gegenüberstellung von Ergebnissen aus Studienarmen mit offener und verblindeter Behandlung: Die offene bzw. verblindete Behandlung in randomisierten Studien kann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten und Berichten von UE beeinflussen. Die Richtung der Verzerrung ist nicht vorherzusagen.

- Unterschiedliche Beobachtungszeiten und Erfassungszeiträume: Die Wahrscheinlichkeit für UE ist umso größer, je länger der Beobachtungszeitraum ist.
- Unterschiedliche Patientencharakteristika können ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für UE beeinflussen. Hier sind zu nennen:
 - Das Alter der Patienten: Bei höherem Alter ist eine größere Wahrscheinlichkeit für UE anzunehmen, weil allgemein im Alter die Morbidität höher ist.
 - Das Vorhandensein einer Leberzirrhose, da diese ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für UE erhöht.
 - Die Geschlechtsverteilung kann ebenfalls die Wahrscheinlichkeit von UE beeinflussen; es ist allerdings unklar in welche Richtung.
 - Von den Patientencharakteristika, die für die hier berücksichtigten Studien dargestellt wurden, sind noch der IL28B-Genotyp und die Viruslast zu nennen. Es ist allerdings unklar, ob und in welche Richtung sie die Wahrscheinlichkeit von UE verändern.

Für alle durchgeführten nicht adjustierten ITCs wird bei der Darstellung das mögliche Verzerrungspotenzial diskutiert. Dabei werden vorrangig Unterschiede zwischen den Studien hinsichtlich Alter, Zirrhosehäufigkeit und Beobachtungsdauer angesprochen.

Nicht adjustierte ITCs: Therapienaive Patienten mit CHC durch GT1 (incl. Zirrhose)

ION-1, ION-3 und LONESTAR vs. historische Studien ADVANCE, ILLUMINATE, Marcellin 2011, OPTIMIZE (TEL-basierte Therapie) und Manns 2014, SPRINT-2 (BOC-basierte Therapie)

Der historische Vergleich stellt gegenüber: Behandlung über 8 Wochen (ION-3 und LONESTAR) bzw. 12 Wochen (ION-1, ION-3 und LONESTAR) mit der täglichen Verabreichung der FDC LDV/SOF (90mg LDV und 400 mg SOF) vs. die Vergleichstherapie, also die Anwendung einer Response-gesteuerten Proteasehemmer-basierten Triple-Therapie entsprechend den Angaben der jeweiligen Fachinformation. Die Anwendung von TEL/PEG/RBV wird durch die Studien ADVANCE, ILLUMINATE, Marcellin 2011 und OPTIMIZE abgebildet. Die Anwendung von BOC/PEG/RBV findet sich in den Studien Manns 2014 sowie SPRINT-2.

Einige der berücksichtigten Studienarme umfassen auch Patienten mit Zirrhose. Der Anteil der Patienten mit Zirrhose ist jedoch gering (max. 15,9%; siehe Tabelle 4-46). Zudem werden Ergebnisse für UE nicht separiert nach Zirrhosestatus dargestellt. Wegen des geringen Anteils von Patienten mit Zirrhose werden auch die Studienarme mit Zirrhosepatienten in den Vergleich mit einbezogen. Der mögliche Einfluss unterschiedlicher Zirrhosehäufigkeit wird diskutiert.

Die Ergebnisse werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

Anwendung der FDC LDV/SOF über 12 Wochen

Die Ergebnisse zu den verschiedenen UE-Endpunkten für nicht adjustierte ITCs bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch GT1 ohne Zirrhose werden für die 12-wöchige Anwendung der FDC LDV/SOF detailliert in Tabelle 4-82 bis Tabelle 4-87 dargestellt.

Unter der Anwendung der FDC LDV/SOF über eine Dauer von 12 Wochen traten bei 331 von 449 Patienten (73,7%) **UE insgesamt** auf. Die Rate war in den FDC-Studien unterschiedlich. In den beiden größeren Studien ION-1 und ION-3 lag sie bei 80,8 bzw. 69,4%. In den historischen Studien lag die Rate von UE insgesamt durchweg über 90%. Bei Betrachtung aller historischen Studienarme mit PI-basierter Triple-Therapie zeigten sich bei 1955 von 1978 Patienten (98,8%) UE. Das RR berechnet sich für diesen Vergleich mit 0,75 mit einem sehr engen 95%KI (0,71;0,79). Werden nur die Studienarme mit BOC- bzw. TEL-basierter Triple-Therapie herangezogen, ändert sich am Ergebnis wenig. Sowohl für die BOC-basierte als auch die TEL-basierte Therapie lag die UE-Rate bei 98,8% mit identischen RR-Werten von 0,75 und identischen 95%KI (0,71;0,79).

SUE traten bei insgesamt 7 von 449 Patienten (1,6%) unter der Therapie mit der LDV/SOF auf. In den historischen Studienarmen waren SUE mit insgesamt 174 von 1978 Patienten (8,8%) häufiger, was sich in einem RR von 0,18 mit sehr engem 95%KI ausdrückt (0,08;0,37). Auch für diesen UE-Endpunkt ergeben sich kaum Unterschiede, wenn jeweils nur die Arme mit BOC- bzw. TEL-basierter Therapie betrachtet werden. Von den 434 mit BOC-basierter Therapie behandelten Patienten wurde für 47 (10,8%) SUE berichtet, unter den 1544 mit TEL-basierter Therapie behandelten waren es 127 (8,2%). Daraus ergeben sich RR-Werte von 0,14 (95%KI 0,07;0,31) bzw. 0,19 (95%KI 0,09;0,4).

UE mit einer Schwere ≥ 3 waren bei Behandlung mit der FDC LDV/SOF ebenfalls seltener als unter der Vergleichstherapie und wurden für 11 von 449 Patienten (2,5%) berichtet. Unter allen 740 mit TEL/PEG/RBV behandelten Patienten wurden für 295 Patienten (39,9%) entsprechende UE erfasst. Das RR für diesen Vergleich liegt bei 0,06 (95%KI 0,03;0,11). Entsprechende Daten aus Studienarmen mit BOC-basierter Therapie liegen nicht vor.

Ein **Abbruch wegen UE** wurde für die 449 mit der FDC LDV/SOF behandelten Patienten nur in 2 Fällen (0,5%) beobachtet. Unter der Therapie mit PI/PEG/RBV lagen die Raten deutlich höher. Sie erreichte insgesamt 10,2% (126 von 1238 Patienten) mit einem RR von 0,04 (95%KI 0,01;0,18). Für die BOC-basierte Triple-Therapie fand sich eine Rate von 12,4% (54 von 434 Patienten), für die TEL-basierte Therapie von 8,9% (72 von 804 Patienten). Die RR-Werte lagen bei 0,04 (95%KI 0,01;0,15) bzw. 0,05 (95%KI 0,01;0,2).

Todesfälle traten in keiner der Studien mit der FDC auf und waren auch unter PI-basierter Therapie selten. Für die BOC-basierte Therapie wurde in den betrachteten historischen Studienarmen kein Todesfall beobachtet, allerdings standen auch nur Daten von insgesamt 66 Pati-

enten zur Verfügung. Unter 1544 Patienten, die mit einer TEL-basierten Therapie behandelt wurden, traten 3 Todesfälle auf.

Eine **Anämie** wurde unter der Anwendung der FDC LDV/SOF bei 2 von 449 Patienten (0,5%) registriert. Unter einer PI-basierten Triple-Therapie wurde insgesamt bei 637 von 1610 Patienten (39,6%) diese UE beobachtet, also fast 80mal häufiger. Entsprechend liegt das RR bei 0,01 und es findet sich ein sehr enges 95%KI (0;0,04). Vergleicht man die Ergebnisse aus den FDC-Studien jeweils getrennt mit denen, die für die beiden PI vorliegen, so ergibt sich für die BOC-basierte Therapie ein RR von 0,02 (95%KI 0;0,07). Es lagen allerdings nur Ergebnisse für den relevanten Behandlungsarm aus einer einzigen Studie vor: Hier trat bei 18 von 66 Patienten eine Anämie auf. In den Studienarmen mit TEL-basierter Therapie lag die Anämie-Rate zwischen 32 und 51%. Die gepoolten Daten ergeben für 619 von 1544 Patienten eine Anämie. Das RR liegt für diesen Vergleich bei 0,01 (95%KI 0;0,04).

Anwendung der FDC LDV/SOF über 8 Wochen

Die Ergebnisse zu den verschiedenen UE-Endpunkten für nicht adjustierte ITCs bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch GT1 ohne Zirrhose werden für die 8-wöchige Anwendung der FDC LDV/SOF detailliert in Tabelle 4-88 bis Tabelle 4-93 dargestellt.

Beim Vergleich der 8-wöchigen Anwendung der FDC LDV/SOF ändern sich in den nicht adjustierten ITCs die Daten für die FDC LDV/SOF und ggf. die RR.

Bei 8-wöchiger Anwendung der FDC LDV/SOF ist die Häufigkeit von **UE insgesamt** mit 66,4% (156 von 235 Patienten) etwas geringer als bei 12-wöchiger Therapie. Für den Vergleich mit der PI-basierten Therapie ändern sich entsprechen die RR. Für den Vergleich aller berücksichtigten Studienarme mit PI-basierter Therapie liegt das RR bei 0,67 (95%KI 0,61;0,74), der Vergleich mit der BOC- bzw. TEL-basierten Therapie ergibt identische RR und 95%KI.

Unter 8-wöchiger Therapie mit der FDC LDV/SOF sind **SUE** mit einer Rate von 1,7% (4 von 235 Patienten) vergleichbar häufig wie unter 12-wöchiger Therapie. Der Vergleich der 8-wöchigen Anwendung der FDC mit den PI-basierten Therapien führt daher zu ähnlichen Ergebnissen wie mit der 12-wöchigen. Für den Vergleich aller berücksichtigten Studienarme mit PI-basierter Therapie liegt das RR bei 0,19 (95%KI ,07;0,52), der Vergleich mit der BOC- bzw. TEL-basierten Therapie ergibt ein RR von 0,16 (95%KI 0,06;0,43) bzw. 0,21 (95%KI 0,08;0,55).

UE mit einer Schwere ≥ 3 waren unter der 8-wöchigen Therapie mit der FDC LDV/SOF noch seltener als unter der 12-wöchigen Therapie und erreichten eine Rate von 0,9% (2 von 235 Patienten). Ein Vergleich ist nur mit der TEL-basierten Triple-Therapie möglich, da entsprechende Daten für die BOC-basierte Therapie nicht vorlagen. UE mit einer Schwere ≥ 3 traten bei 295 von 740 mit einem TEL-basierten Regime behandelten Patienten (39,9%) auf. Dass RR für diesen Vergleich liegt bei 0,02 (95%KI 0,01;0,09).

Für keinen der Patienten, die über 8 Wochen mit der FDC LDV/SOF behandelt wurden, konnte ein **Abbruch wegen UE** festgestellt werden. Unter PI-basierter Therapie trat dieses Ereignis insgesamt bei 126 von 1238 Patienten (10,2%) auf. Betrachtet man die beiden PI getrennt, so ergibt sich für die BOC-basierte Therapie eine Rate von 12,4% (54 von 434 Patienten) und für die TEL-basierte Therapie von 9,0% (72 von 804 Patienten).

Unter 8-wöchiger Therapie mit der FDC LDV/SOF trat kein **Todesfall** auf. Auch unter PI-basierter Therapie waren Todesfälle selten (s.o.).

Eine **Anämie** trat unter der 8-wöchigen Behandlung mit der FDC LDV/SOF bei 2 von 235 Patienten auf (0,85%). Entsprechend der doppelt so hohen Rate wie unter 12-wöchiger Therapie mit der FDC ändern sich die RR beim Vergleich mit den PI-basierten Regimen. Für den Vergleich mit allen berücksichtigten Studienarmen mit PI-basierter Therapie ergibt sich ein RR von 0,02 (95%KI 0,01;0,09), für den Vergleich mit der BOC-basierten Therapie liegt das RR bei 0,03 (95%KI 0,01;0,13) und für die TEL-basierte Therapie bei 0,02 (95%KI 0,01;0,08).

Mögliches Verzerrungspotenzial

Für die Studienarme, die mit der FDC LDV/SOF durchgeführt wurden, ergibt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für UE durch das höhere Alter der Patienten, für den aus der Studie ION-1 berücksichtigten Arm mit 12-wöchiger Anwendung der FDC außerdem eine höhere UE-Wahrscheinlichkeit durch den relativ hohen Anteil von Patienten mit Zirrhose (15,9%; siehe Tabelle 4-46). Durch die kurze Behandlungsdauer von 12 oder 8 Wochen ist jedoch die Wahrscheinlichkeit von UE bei den mit der FDC behandelten Patienten geringer.

In den Studienarmen mit der Vergleichstherapie waren die Patienten jünger, weshalb mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit von UE gerechnet werden kann. In den berücksichtigten Armen aus den Studien ILLUMINATE und OPTIMIZE war der Anteil von Patienten mit Zirrhose ähnlich hoch wie in dem 12-Wochen-Arm der Studie ION-1, so dass auch hier die Wahrscheinlichkeit von UE höher ist als in den übrigen historischen Studien oder den FDC-Studienarmen ohne Zirrhose-Patienten. Die Behandlungsdauer mit der Vergleichstherapie beträgt mindestens 24 Wochen und ist daher deutlich länger als mit der FDC LDV/SOF, so dass aus diesem Grund die Wahrscheinlichkeit für UE höher ist.

Für die nicht adjustierten ITCs zur Gegenüberstellung der UE-Endpunkte ist von einem Verzerrungspotenzial auszugehen, denn die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von UE sind aus verschiedenen Gründen in den betrachteten Studienarmen unterschiedlich.

Fazit

Trotz des Verzerrungspotenzials durch Inhomogenitäten bei den betrachteten Patientenpopulationen ist für die FDC LDV/SOF von einem Vorteil gegenüber der Vergleichstherapie mit BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV auszugehen. Dies gilt insbesondere für die Endpunkte Abbruch wegen UE und Anämie, die unter der FDC LDV/SOF nur selten auftreten (jeweils seltener als 1%). Insbesondere Aämien treten bei Anwendung der Triple-Therapie mit einer

Häufigkeit zwischen 27 und 45% auf, so dass selbst bei Einbeziehung aller Verzerrungen nicht mehr von einem zufälligen Ergebnis ausgegangen werden kann. Dies wird auch durch den direkten Vergleich der FDC LDV/SOF mit der Ribavirin-Komponente der Triple-Therapie bestätigt (s.o. unter der Zwischenüberschrift „Vergleichende Darstellung der UE in den zulassungskonformen FDC-Armen mit mit den jeweiligen RBV-Armen in den FDC-Studien ($UE \geq 5\%$)“).

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	173	80,84	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	361	99,45	0,81 [0,76;0,87]	0,02 [0,01;0,1]	-0,19 [-0,19;-0,18]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	173	80,84	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	161	99,38	0,81 [0,76;0,87]	0,03 [0;0,19]	-0,19 [-0,19;-0,18]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	173	80,84	ILLUMINATE	Gruppe C: Non randomly T12PR48	118	117	99,15	0,82 [0,76;0,87]	0,04 [0;0,27]	-0,18 [-0,18;-0,18]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	173	80,84	Manns 2014	Gruppe 5: BOC+ PR	66	64	96,97	0,83 [0,77;0,9]	0,13 [0,03;0,56]	-0,16 [-0,16;-0,16]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	173	80,84	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	40	100,00	0,81 [0,76;0,86]	-	-0,19 [-0,19;-0,19]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	173	80,84	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	41	97,62	0,83 [0,76;0,9]	0,1 [0,01;0,77]	-0,17 [-0,17;-0,17]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	173	80,84	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	40	100,00	0,81 [0,76;0,86]	-	-0,19 [-0,19;-0,19]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	173	80,84	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α - 2b	39	39	100,00	0,81 [0,76;0,86]	-	-0,19 [-0,19;-0,19]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	173	80,84	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	360	97,56	0,83 [0,77;0,89]	0,11 [0,05;0,22]	-0,17 [-0,17;-0,17]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	173	80,84	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	367	98,92	0,82 [0,76;0,87]	0,05 [0,02;0,13]	-0,18 [-0,18;-0,18]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	173	80,84	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/ PEG2b/RB RGT	368	365	99,18	0,82 [0,76;0,87]	0,03 [0,01;0,11]	-0,18 [-0,18;-0,18]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	150	69,44	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	361	99,45	0,7 [0,64;0,76]	0,01 [0;0,05]	-0,3 [-0,3;-0,3]

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	150	69,44	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	161	99,38	0,7 [0,64;0,76]	0,01 [0;0,1]	-0,3 [-0,3;-0,3]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	150	69,44	ILLUMINATE	Gruppe C: Non randomly T12PR48	118	117	99,15	0,7 [0,64;0,77]	0,02 [0;0,14]	-0,3 [-0,3;-0,3]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	150	69,44	Manns 2014	Gruppe 5: BOC+ PR	66	64	96,97	0,72 [0,65;0,79]	0,07 [0,02;0,3]	-0,28 [-0,28;-0,27]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	150	69,44	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	40	100,00	0,69 [0,64;0,76]	-	-0,31 [-0,31;-0,3]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	150	69,44	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	41	97,62	0,71 [0,64;0,79]	0,06 [0,01;0,41]	-0,28 [-0,28;-0,28]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	150	69,44	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	40	100,00	0,69 [0,64;0,76]	-	-0,31 [-0,31;-0,3]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	150	69,44	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α - 2b	39	39	100,00	0,69 [0,64;0,76]	-	-0,31 [-0,31;-0,3]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	150	69,44	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	360	97,56	0,71 [0,65;0,78]	0,06 [0,03;0,12]	-0,28 [-0,28;-0,28]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	150	69,44	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	367	98,92	0,7 [0,64;0,77]	0,02 [0,01;0,07]	-0,29 [-0,3;-0,29]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	150	69,44	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/ PEG2b/RB RGT	368	365	99,18	0,7 [0,64;0,77]	0,02 [0,01;0,06]	-0,3 [-0,3;-0,3]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	8	42,11	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	361	99,45	0,42 [0,25;0,72]	0 [0;0,02]	-0,57 [-0,6;-0,55]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	8	42,11	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	161	99,38	0,42 [0,25;0,72]	0 [0;0,04]	-0,57 [-0,6;-0,55]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	8	42,11	ILLUMINATE	Gruppe C: Non randomly T12PR48	118	117	99,15	0,42 [0,25;0,72]	0,01 [0;0,05]	-0,57 [-0,6;-0,55]

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	8	42,11	Manns 2014	Gruppe 5: BOC+ PR	66	64	96,97	0,43 [0,26;0,74]	0,02 [0;0,12]	-0,55 [-0,57;-0,52]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	8	42,11	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	40	100,00	0,42 [0,25;0,71]	-	-0,58 [-0,6;-0,55]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	8	42,11	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	41	97,62	0,43 [0,25;0,73]	0,02 [0;0,16]	-0,56 [-0,58;-0,53]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	8	42,11	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	40	100,00	0,42 [0,25;0,71]	-	-0,58 [-0,6;-0,55]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	8	42,11	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	39	100,00	0,42 [0,25;0,71]	-	-0,58 [-0,6;-0,55]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	8	42,11	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	360	97,56	0,43 [0,25;0,73]	0,02 [0,01;0,06]	-0,55 [-0,58;-0,53]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	8	42,11	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	367	98,92	0,43 [0,25;0,72]	0,01 [0;0,03]	-0,57 [-0,59;-0,54]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	8	42,11	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/ PEG2b/RB RGT	368	365	99,18	0,42 [0,25;0,72]	0,01 [0;0,03]	-0,57 [-0,6;-0,55]
Gesamt		449	331	73,72	Gesamt		1978	1955	98,84	0,75 [0,71;0,79]	0,03 [0,02;0,05]	-0,25 [-0,25;-0,25]
Gesamt		449	331	73,72	Gesamt (nur BOC-Studien)		434	429	98,85	0,75 [0,71;0,79]	0,03 [0,01;0,08]	-0,25 [-0,25;-0,25]
Gesamt		449	331	73,72	Gesamt (nur TEL-Studien)		1544	1526	98,83	0,75 [0,71;0,79]	0,03 [0,02;0,06]	-0,25 [-0,25;-0,25]

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - therapie-naive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	33	9,09	0,05 [0,01;0,37]	0,05 [0,01;0,35]	-0,09 [-0,09;-0,09]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	4	2,47	0,19 [0,02;1,68]	0,19 [0,02;1,68]	-0,02 [-0,02;-0,02]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	ILLUMINATE	Gruppe C: Non randomly T12PR48	118	7	5,93	0,08 [0,01;0,63]	0,07 [0,01;0,61]	-0,05 [-0,06;-0,05]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	Manns 2014	Gruppe 5: BOC+ PR	66	5	7,58	0,06 [0,01;0,52]	0,06 [0,01;0,5]	-0,07 [-0,07;-0,07]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	8	20,00	0,02 [0;0,18]	0,02 [0;0,16]	-0,2 [-0,2;-0,19]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	2	4,76	0,1 [0,01;1,06]	0,09 [0,01;1,06]	-0,04 [-0,05;-0,04]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	6	15,00	0,03 [0;0,25]	0,03 [0;0,23]	-0,15 [-0,15;-0,14]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	4	10,26	0,05 [0,01;0,4]	0,04 [0;0,38]	-0,1 [-0,1;-0,09]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	28	7,59	0,06 [0,01;0,45]	0,06 [0,01;0,42]	-0,07 [-0,07;-0,07]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	35	9,43	0,05 [0,01;0,36]	0,05 [0,01;0,33]	-0,09 [-0,09;-0,09]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/ PEG2b/RB RGT	368	42	11,41	0,04 [0,01;0,3]	0,04 [0;0,27]	-0,11 [-0,11;-0,11]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	5	2,31	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	33	9,09	0,25 [0,1;0,64]	0,24 [0,09;0,62]	-0,07 [-0,07;-0,07]

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	5	2,31	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	4	2,47	0,94 [0,26;3,44]	0,94 [0,25;3,54]	0 [0;0]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	5	2,31	ILLUMINATE	Gruppe C: Non randomly T12PR48	118	7	5,93	0,39 [0,13;1,2]	0,38 [0,12;1,21]	-0,04 [-0,04;-0,04]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	5	2,31	Manns 2014	Gruppe 5: BOC+ PR	66	5	7,58	0,31 [0,09;1,02]	0,29 [0,08;1,03]	-0,05 [-0,05;-0,05]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	5	2,31	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	8	20,00	0,12 [0,04;0,34]	0,09 [0,03;0,31]	-0,18 [-0,18;-0,17]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	5	2,31	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	2	4,76	0,49 [0,1;2,42]	0,47 [0,09;2,53]	-0,02 [-0,03;-0,02]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	5	2,31	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	6	15,00	0,15 [0,05;0,48]	0,13 [0,04;0,46]	-0,13 [-0,13;-0,12]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	5	2,31	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	4	10,26	0,23 [0,06;0,8]	0,21 [0,05;0,81]	-0,08 [-0,08;-0,07]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	5	2,31	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	28	7,59	0,31 [0,12;0,78]	0,29 [0,11;0,76]	-0,05 [-0,05;-0,05]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	5	2,31	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	35	9,43	0,25 [0,1;0,62]	0,23 [0,09;0,59]	-0,07 [-0,07;-0,07]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	5	2,31	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/PEG2b/RB RGT	368	42	11,41	0,2 [0,08;0,5]	0,18 [0,07;0,47]	-0,09 [-0,09;-0,09]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	1	5,26	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	33	9,09	0,58 [0,08;4,01]	0,56 [0,07;4,3]	-0,04 [-0,04;-0,03]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	1	5,26	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	4	2,47	2,13 [0,25;18,1]	2,19 [0,23;20,72]	0,03 [0,02;0,03]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	1	5,26	ILLUMINATE	Gruppe C: Non randomly T12PR48	118	7	5,93	0,89 [0,12;6,81]	0,88 [0,1;7,59]	-0,01 [-0,01;0]

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

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	1	5,26	Manns 2014	Gruppe 5: BOC+ PR	66	5	7,58	0,69 [0,09;5,59]	0,68 [0,07;6,18]	-0,02 [-0,03;-0,02]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	1	5,26	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	8	20,00	0,26 [0,04;1,96]	0,22 [0,03;1,92]	-0,15 [-0,16;-0,13]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	1	5,26	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	2	4,76	1,11 [0,11;11,46]	1,11 [0,09;13,06]	0,01 [0;0,01]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	1	5,26	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	6	15,00	0,35 [0,05;2,71]	0,31 [0,04;2,82]	-0,1 [-0,11;-0,09]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	1	5,26	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	4	10,26	0,51 [0,06;4,28]	0,49 [0,05;4,68]	-0,05 [-0,06;-0,04]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	1	5,26	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	28	7,59	0,69 [0,1;4,83]	0,68 [0,09;5,26]	-0,02 [-0,03;-0,02]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	1	5,26	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	35	9,43	0,56 [0,08;3,86]	0,53 [0,07;4,12]	-0,04 [-0,05;-0,04]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	1	5,26	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/ PEG2b/RB RGT	368	42	11,41	0,46 [0,07;3,17]	0,43 [0,06;3,31]	-0,06 [-0,07;-0,06]
Gesamt		449	7	1,56	Gesamt		1978	174	8,80	0,18 [0,08;0,37]	0,16 [0,08;0,35]	-0,07 [-0,07;-0,07]
Gesamt		449	7	1,56	Gesamt (nur BOC-Studien)		434	47	10,83	0,14 [0,07;0,31]	0,13 [0,06;0,29]	-0,09 [-0,09;-0,09]
Gesamt		449	7	1,56	Gesamt (nur TEL-Studien)		1544	127	8,23	0,19 [0,09;0,4]	0,18 [0,08;0,38]	-0,07 [-0,07;-0,07]

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Endpunkt UE mit Schwere ≥ 3 aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 12W vs. TEL/PEG/RBV*)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studien-arm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	4	1,87	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	156	42,28	0,04 [0,02;0,12]	0,03 [0,01;0,07]	-0,4 [-0,41;-0,4]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	4	1,87	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	139	37,47	0,05 [0,02;0,13]	0,03 [0,01;0,09]	-0,36 [-0,36;-0,35]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	7	3,24	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	156	42,28	0,08 [0,04;0,16]	0,05 [0,02;0,1]	-0,39 [-0,39;-0,39]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	7	3,24	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	139	37,47	0,09 [0,04;0,18]	0,06 [0,03;0,12]	-0,34 [-0,34;-0,34]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	156	42,28	-	-	-0,42 [-0,42;-0,42]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	139	37,47	-	-	-0,37 [-0,38;-0,37]
Gesamt		449	11	2,45	Gesamt		740	295	39,86	0,06 [0,03;0,11]	0,04 [0,02;0,07]	-0,37 [-0,37;-0,37]
Gesamt		449	11	2,45	Gesamt (nur TEL-Studien)		740	295	39,86	0,06 [0,03;0,11]	0,04 [0,02;0,07]	-0,37 [-0,37;-0,37]

*Aufgrund der Datenlage war kein Vergleich mit Boceprevir-Studien möglich

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	36	9,92	-	-	-0,1 [-0,1;-0,1]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	1	0,62	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe C: Non randomly T12PR48	118	12	10,17	-	-	-0,1 [-0,1;-0,1]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	Manns 2014	Gruppe 5: BOC+PR	66	9	13,64	-	-	-0,14 [-0,14;-0,13]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	4	10,00	-	-	-0,1 [-0,1;-0,1]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	4	9,52	-	-	-0,1 [-0,1;-0,09]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	7	17,50	-	-	-0,18 [-0,18;-0,17]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	8	20,51	-	-	-0,21 [-0,21;-0,2]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/ PEG2b/RB RGT	368	45	12,23	-	-	-0,12 [-0,12;-0,12]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	2	0,93	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	36	9,92	0,09 [0,02;0,38]	0,08 [0,02;0,36]	-0,09 [-0,09;-0,09]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	2	0,93	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	1	0,62	1,5 [0,14;16,4]	1,5 [0,14;16,74]	0 [0;0]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	2	0,93	ILLUMINATE	Gruppe C: Non randomly T12PR48	118	12	10,17	0,09 [0,02;0,4]	0,08 [0,02;0,38]	-0,09 [-0,09;-0,09]

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	2	0,93	Manns 2014	Gruppe 5: BOC+PR	66	9	13,64	0,07 [0,02;0,31]	0,06 [0,01;0,28]	-0,13 [-0,13;-0,12]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	2	0,93	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	4	10,00	0,09 [0,02;0,49]	0,08 [0,01;0,48]	-0,09 [-0,1;-0,09]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	2	0,93	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	4	9,52	0,1 [0,02;0,51]	0,09 [0,02;0,5]	-0,09 [-0,09;-0,08]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	2	0,93	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	7	17,50	0,05 [0,01;0,25]	0,04 [0,01;0,22]	-0,17 [-0,17;-0,16]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	2	0,93	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	8	20,51	0,05 [0,01;0,2]	0,04 [0,01;0,18]	-0,2 [-0,2;-0,19]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	2	0,93	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/ PEG2b/RB RGT	368	45	12,23	0,08 [0,02;0,31]	0,07 [0,02;0,28]	-0,11 [-0,11;-0,11]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	36	9,92	-	-	-0,1 [-0,1;-0,1]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	1	0,62	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe C: Non randomly T12PR48	118	12	10,17	-	-	-0,1 [-0,1;-0,1]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	Manns 2014	Gruppe 5: BOC+PR	66	9	13,64	-	-	-0,14 [-0,14;-0,13]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	4	10,00	-	-	-0,1 [-0,1;-0,1]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	4	9,52	-	-	-0,1 [-0,1;-0,09]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	7	17,50	-	-	-0,18 [-0,18;-0,17]

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

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	8	20,51	-	-	-0,21 [-0,21;-0,2]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/ PEG2b/RB RGT	368	45	12,23	-	-	-0,12 [-0,12;-0,12]
Gesamt		449	2	0,45	Gesamt		1238	126	10,18	0,04 [0,01;0,18]	0,04 [0,01;0,16]	-0,1 [-0,1;-0,1]
Gesamt		449	2	0,45	Gesamt (nur BOC-Studien)		434	54	12,44	0,04 [0,01;0,15]	0,03 [0,01;0,13]	-0,12 [-0,12;-0,12]
Gesamt		449	2	0,45	Gesamt (nur TEL-Studien)		804	72	8,96	0,05 [0,01;0,2]	0,05 [0,01;0,19]	-0,09 [-0,09;-0,08]

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	2	0,55	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	Manns 2014	Gruppe 5: BOC+PR	66	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	1	0,27	-	-	0 [0;0]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	0	0,00	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	2	0,55	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	0	0,00	Manns 2014	Gruppe 5: BOC+PR	66	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	1	0,27	-	-	0 [0;0]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	2	0,55	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	0	0,00	-	-	0 [0;0]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	0	0,00	-	-	0 [0;0]

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	Manns 2014	Gruppe 5: BOC+PR	66	0	0,00	-	-	0 [0;0]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	0	0,00	-	-	0 [0;0]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	0	0,00	-	-	0 [0;0]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	0	0,00	-	-	0 [0;0]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	0	0,00	-	-	0 [0;0]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	0	0,00	-	-	0 [0;0]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	1	0,27	-	-	0 [0;0]
Gesamt		449	0	0,00	Gesamt		1610	3	0,19	-	-	0 [0;0]
Gesamt		449	0	0,00	Gesamt (nur BOC-Studien)		66	0	0,00	-	-	0 [0;0]
Gesamt		449	0	0,00	Gesamt (nur TEL-Studien)		1544	3	0,19	-	-	0 [0;0]

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	135	37,19	-	-	-0,37 [-0,37;-0,37]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	68	41,98	-	-	-0,42 [-0,42;-0,42]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	38	32,20	-	-	-0,32 [-0,33;-0,32]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	Manns 2014	Gruppe 5: BOC + PR	66	18	27,27	-	-	-0,27 [-0,28;-0,27]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	18	45,00	-	-	-0,45 [-0,46;-0,44]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	14	33,33	-	-	-0,33 [-0,34;-0,32]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	18	45,00	-	-	-0,45 [-0,46;-0,44]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α - 2b	39	20	51,28	-	-	-0,51 [-0,53;-0,5]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	157	42,55	-	-	-0,43 [-0,43;-0,42]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	151	40,70	-	-	-0,41 [-0,41;-0,41]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	2	0,93	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	135	37,19	0,02 [0,01;0,1]	0,02 [0;0,06]	-0,36 [-0,36;-0,36]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	2	0,93	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	68	41,98	0,02 [0,01;0,09]	0,01 [0;0,05]	-0,41 [-0,41;-0,41]

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	2	0,93	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	38	32,20	0,03 [0,01;0,12]	0,02 [0;0,08]	-0,31 [-0,32;-0,31]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	2	0,93	Manns 2014	Gruppe 5: BOC + PR	66	18	27,27	0,03 [0,01;0,14]	0,02 [0,01;0,11]	-0,26 [-0,27;-0,26]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	2	0,93	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	18	45,00	0,02 [0;0,09]	0,01 [0;0,05]	-0,44 [-0,45;-0,43]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	2	0,93	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	14	33,33	0,03 [0,01;0,12]	0,02 [0;0,09]	-0,32 [-0,33;-0,31]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	2	0,93	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	18	45,00	0,02 [0;0,09]	0,01 [0;0,05]	-0,44 [-0,45;-0,43]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	2	0,93	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α - 2b	39	20	51,28	0,02 [0;0,07]	0,01 [0;0,04]	-0,5 [-0,52;-0,49]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	2	0,93	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	157	42,55	0,02 [0,01;0,09]	0,01 [0;0,05]	-0,42 [-0,42;-0,41]
ION-3	LDV/SOF 12W	216	2	0,93	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	151	40,70	0,02 [0,01;0,09]	0,01 [0;0,06]	-0,4 [-0,4;-0,4]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	135	37,19	-	-	-0,37 [-0,37;-0,37]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	68	41,98	-	-	-0,42 [-0,42;-0,42]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	38	32,20	-	-	-0,32 [-0,33;-0,32]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	Manns 2014	Gruppe 5: BOC + PR	66	18	27,27	-	-	-0,27 [-0,28;-0,27]

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	18	45,00	-	-	-0,45 [-0,46;-0,44]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	14	33,33	-	-	-0,33 [-0,34;-0,32]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	18	45,00	-	-	-0,45 [-0,46;-0,44]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	20	51,28	-	-	-0,51 [-0,53;-0,5]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	157	42,55	-	-	-0,43 [-0,43;-0,42]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	151	40,70	-	-	-0,41 [-0,41;-0,41]
Gesamt		449	2	0,45	Gesamt		1610	637	39,57	0,01 [0;0,04]	0,01 [0;0,03]	-0,39 [-0,39;-0,39]
Gesamt		449	2	0,45	Gesamt (nur BOC-Studien)		66	18	27,27	0,02 [0;0,07]	0,01 [0;0,05]	-0,27 [-0,27;-0,26]
Gesamt		449	2	0,45	Gesamt (nur TEL-Studien)		1544	619	40,09	0,01 [0;0,04]	0,01 [0;0,03]	-0,4 [-0,4;-0,4]

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 8W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	147	68,37	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	361	99,45	0,69 [0,63;0,75]	0,01 [0;0,05]	-0,31 [-0,31;-0,31]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	147	68,37	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	161	99,38	0,69 [0,63;0,75]	0,01 [0;0,1]	-0,31 [-0,31;-0,31]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	147	68,37	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	117	99,15	0,69 [0,63;0,76]	0,02 [0;0,14]	-0,31 [-0,31;-0,31]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	147	68,37	Manns 2014	Gruppe 5: BOC + PR	66	64	96,97	0,71 [0,64;0,78]	0,07 [0,02;0,28]	-0,29 [-0,29;-0,28]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	147	68,37	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	40	100,00	0,68 [0,62;0,75]	-	-0,32 [-0,32;-0,31]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	147	68,37	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	41	97,62	0,7 [0,63;0,78]	0,05 [0,01;0,39]	-0,29 [-0,3;-0,29]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	147	68,37	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	40	100,00	0,68 [0,62;0,75]	-	-0,32 [-0,32;-0,31]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	147	68,37	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	39	100,00	0,68 [0,62;0,75]	-	-0,32 [-0,32;-0,31]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	147	68,37	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	360	97,56	0,7 [0,64;0,77]	0,05 [0,03;0,11]	-0,29 [-0,29;-0,29]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	147	68,37	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	367	98,92	0,69 [0,63;0,76]	0,02 [0,01;0,07]	-0,31 [-0,31;-0,3]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	147	68,37	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/PEG2b/RB RGT	368	365	99,18	0,69 [0,63;0,76]	0,02 [0,01;0,06]	-0,31 [-0,31;-0,31]

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	9	45,00	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	361	99,45	0,45 [0,28;0,73]	0 [0;0,02]	-0,54 [-0,57;-0,52]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	9	45,00	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	161	99,38	0,45 [0,28;0,74]	0,01 [0;0,04]	-0,54 [-0,57;-0,52]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	9	45,00	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	117	99,15	0,45 [0,28;0,74]	0,01 [0;0,06]	-0,54 [-0,57;-0,52]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	9	45,00	Manns 2014	Gruppe 5: BOC + PR	66	64	96,97	0,46 [0,29;0,75]	0,03 [0;0,13]	-0,52 [-0,54;-0,49]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	9	45,00	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	40	100,00	0,45 [0,28;0,73]	-	-0,55 [-0,57;-0,53]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	9	45,00	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	41	97,62	0,46 [0,28;0,75]	0,02 [0;0,17]	-0,53 [-0,55;-0,5]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	9	45,00	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	40	100,00	0,45 [0,28;0,73]	-	-0,55 [-0,57;-0,53]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	9	45,00	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	39	100,00	0,45 [0,28;0,73]	-	-0,55 [-0,57;-0,53]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	9	45,00	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	360	97,56	0,46 [0,28;0,75]	0,02 [0,01;0,06]	-0,53 [-0,55;-0,5]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	9	45,00	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	367	98,92	0,45 [0,28;0,74]	0,01 [0;0,03]	-0,54 [-0,56;-0,51]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	9	45,00	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/PEG2b/RB RGT	368	365	99,18	0,45 [0,28;0,74]	0,01 [0;0,03]	-0,54 [-0,57;-0,52]
Gesamt		235	156	66,38	Gesamt		1978	1955	98,84	0,67 [0,61;0,74]	0,02 [0,01;0,04]	-0,32 [-0,33;-0,32]
Gesamt		235	156	66,38	Gesamt (nur BOC-Studien)		434	429	98,85	0,67 [0,61;0,74]	0,02 [0,01;0,06]	-0,32 [-0,33;-0,32]

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

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
Gesamt		235	156	66,38	Gesamt (nur TEL-Studien)		1544	1526	98,83	0,67 [0,61;0,74]	0,02 [0,01;0,04]	-0,32 [-0,33;-0,32]

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - therapie-naive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 8W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	4	1,86	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	33	9,09	0,2 [0,07;0,57]	0,19 [0,07;0,54]	-0,07 [-0,07;-0,07]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	4	1,86	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	4	2,47	0,75 [0,19;2,97]	0,75 [0,18;3,04]	-0,01 [-0,01;-0,01]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	4	1,86	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	7	5,93	0,31 [0,09;1,05]	0,3 [0,09;1,05]	-0,04 [-0,04;-0,04]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	4	1,86	Manns 2014	Gruppe 5: BOC + PR	66	5	7,58	0,25 [0,07;0,89]	0,23 [0,06;0,89]	-0,06 [-0,06;-0,05]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	4	1,86	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	8	20,00	0,09 [0,03;0,29]	0,08 [0,02;0,27]	-0,18 [-0,19;-0,17]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	4	1,86	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	2	4,76	0,39 [0,07;2,06]	0,38 [0,07;2,14]	-0,03 [-0,03;-0,03]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	4	1,86	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	6	15,00	0,12 [0,04;0,42]	0,11 [0,03;0,4]	-0,13 [-0,14;-0,12]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	4	1,86	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	4	10,26	0,18 [0,05;0,7]	0,17 [0,04;0,69]	-0,08 [-0,09;-0,08]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	4	1,86	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	28	7,59	0,25 [0,09;0,69]	0,23 [0,08;0,67]	-0,06 [-0,06;-0,06]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	4	1,86	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	35	9,43	0,2 [0,07;0,55]	0,18 [0,06;0,52]	-0,08 [-0,08;-0,08]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	4	1,86	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/PEG2b/RB RGT	368	42	11,41	0,16 [0,06;0,45]	0,15 [0,05;0,42]	-0,1 [-0,1;-0,09]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	33	9,09	-	-	-0,09 [-0,09;-0,09]

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	4	2,47	-	-	-0,02 [-0,02;-0,02]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	7	5,93	-	-	-0,06 [-0,06;-0,06]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Manns 2014	Gruppe 5: BOC + PR	66	5	7,58	-	-	-0,08 [-0,08;-0,07]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	8	20,00	-	-	-0,2 [-0,21;-0,19]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	2	4,76	-	-	-0,05 [-0,05;-0,05]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	6	15,00	-	-	-0,15 [-0,16;-0,14]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	4	10,26	-	-	-0,1 [-0,11;-0,1]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	28	7,59	-	-	-0,08 [-0,08;-0,08]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	35	9,43	-	-	-0,09 [-0,09;-0,09]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/PEG2b/RB RGT	368	42	11,41	-	-	-0,11 [-0,11;-0,11]
Gesamt		235	4	1,70	Gesamt		1978	174	8,80	0,19 [0,07;0,52]	0,18 [0,07;0,49]	-0,07 [-0,07;-0,07]
Gesamt		235	4	1,70	Gesamt (nur BOC-Studien)		434	47	10,83	0,16 [0,06;0,43]	0,14 [0,05;0,4]	-0,09 [-0,09;-0,09]
Gesamt		235	4	1,70	Gesamt (nur TEL-Studien)		1544	127	8,23	0,21 [0,08;0,55]	0,19 [0,07;0,53]	-0,07 [-0,07;-0,06]

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Endpunkt UE mit Schwere ≥ 3 aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 8W vs. TEL/PEG/RBV*)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	2	0,93	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	156	42,28	0,02 [0,01;0,09]	0,01 [0;0,05]	-0,41 [-0,41;-0,41]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	2	0,93	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	139	37,47	0,02 [0,01;0,1]	0,02 [0;0,06]	-0,37 [-0,37;-0,36]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	156	42,28	-	-	-0,42 [-0,42;-0,42]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	139	37,47	-	-	-0,37 [-0,38;-0,37]
Gesamt		235	2	0,85	Gesamt		740	295	39,86	0,02 [0,01;0,09]	0,01 [0;0,05]	-0,39 [-0,39;-0,39]
Gesamt		235	2	0,85	Gesamt (nur TEL-Studien)		740	295	39,86	0,02 [0,01;0,09]	0,01 [0;0,05]	-0,39 [-0,39;-0,39]

*Aufgrund der Datenlagen war ein Vergleich mit BOC-Studien nicht möglich

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 8W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	0	0,00	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	36	9,92	-	-	-0,1 [-0,1;-0,1]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	1	0,62	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	12	10,17	-	-	-0,1 [-0,1;-0,1]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	0	0,00	Manns 2014	Gruppe 5: BOC + PR	66	9	13,64	-	-	-0,14 [-0,14;-0,13]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	4	10,00	-	-	-0,1 [-0,1;-0,1]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α - 2b	42	4	9,52	-	-	-0,1 [-0,1;-0,09]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	7	17,50	-	-	-0,18 [-0,18;-0,17]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	8	20,51	-	-	-0,21 [-0,21;-0,2]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	0	0,00	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/PEG2b/RB RGT	368	45	12,23	-	-	-0,12 [-0,12;-0,12]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	36	9,92	-	-	-0,1 [-0,1;-0,1]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	1	0,62	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	12	10,17	-	-	-0,1 [-0,1;-0,1]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Manns 2014	Gruppe 5: BOC + PR	66	9	13,64	-	-	-0,14 [-0,14;-0,13]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	4	10,00	-	-	-0,1 [-0,1;-0,1]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α - 2b	42	4	9,52	-	-	-0,1 [-0,1;-0,09]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	7	17,50	-	-	-0,18 [-0,18;-0,17]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	8	20,51	-	-	-0,21 [-0,21;-0,2]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	SPRINT-2	Gruppe B: BOC/PEG2b/RB RGT	368	45	12,23	-	-	-0,12 [-0,12;-0,12]
Gesamt		235	0	0,00	Gesamt		1238	126	10,18	-	-	-0,1 [-0,1;-0,1]
Gesamt		235	0	0,00	Gesamt (nur BOC-Studien)		434	54	12,44	-	-	-0,12 [-0,12;-0,12]
Gesamt		235	0	0,00	Gesamt (nur TEL-Studien)		804	72	8,96	-	-	-0,09 [-0,09;-0,09]

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 8W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	0	0,00	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	2	0,55	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	0	0,00	Manns 2014	Gruppe 5: BOC + PR	66	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	1	0,27	-	-	0 [0;0]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	2	0,55	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	0	0,00	-	-	0 [0;0]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	0	0,00	-	-	0 [0;0]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Manns 2014	Gruppe 5: BOC + PR	66	0	0,00	-	-	0 [0;0]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	0	0,00	-	-	0 [0;0]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α - 2b	42	0	0,00	-	-	0 [0;0]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	0	0,00	-	-	0 [0;0]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	0	0,00	-	-	0 [0;0]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	0	0,00	-	-	0 [0;0]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	1	0,27	-	-	0 [0;0]
Gesamt		235	0	0,00	Gesamt		1610	3	0,19	-	-	0 [0;0]
Gesamt		235	0	0,00	Gesamt (nur BOC-Studien)		66	0	0,00	-	-	0 [0;0]
Gesamt		235	0	0,00	Gesamt (nur TEL-Studien)		1544	3	0,19	-	-	0 [0;0]

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Zirrhose) (FDC LDV/SOF 8W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	2	0,93	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	135	37,19	0,03 [0,01;0,1]	0,02 [0;0,06]	-0,36 [-0,36;-0,36]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	2	0,93	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	68	41,98	0,02 [0,01;0,09]	0,01 [0;0,05]	-0,41 [-0,41;-0,41]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	2	0,93	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	38	32,20	0,03 [0,01;0,12]	0,02 [0;0,08]	-0,31 [-0,32;-0,31]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	2	0,93	Manns 2014	Gruppe 5: BOC + PR	66	18	27,27	0,03 [0,01;0,14]	0,03 [0,01;0,11]	-0,26 [-0,27;-0,26]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	2	0,93	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	18	45,00	0,02 [0;0,09]	0,01 [0;0,05]	-0,44 [-0,45;-0,43]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	2	0,93	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	14	33,33	0,03 [0,01;0,12]	0,02 [0;0,09]	-0,32 [-0,33;-0,31]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	2	0,93	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	18	45,00	0,02 [0;0,09]	0,01 [0;0,05]	-0,44 [-0,45;-0,43]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	2	0,93	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	20	51,28	0,02 [0;0,07]	0,01 [0;0,04]	-0,5 [-0,52;-0,49]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	2	0,93	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	157	42,55	0,02 [0,01;0,09]	0,01 [0;0,05]	-0,42 [-0,42;-0,41]
ION-3	LDV/SOF 8W	215	2	0,93	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	151	40,70	0,02 [0,01;0,09]	0,01 [0;0,06]	-0,4 [-0,4;-0,4]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	135	37,19	-	-	-0,37 [-0,37;-0,37]

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

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe A: Randomly T12PR24	162	68	41,98	-	-	-0,42 [-0,42;-0,42]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	ILLUMINATE	Gruppe C: Nonrandomly T12PR48	118	38	32,20	-	-	-0,32 [-0,33;-0,32]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Manns 2014	Gruppe 5: BOC + PR	66	18	27,27	-	-	-0,27 [-0,28;-0,27]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	18	45,00	-	-	-0,45 [-0,46;-0,44]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α - 2b	42	14	33,33	-	-	-0,33 [-0,34;-0,32]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	18	45,00	-	-	-0,45 [-0,46;-0,44]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	20	51,28	-	-	-0,51 [-0,53;-0,5]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe A: q12 TEL	369	157	42,55	-	-	-0,43 [-0,43;-0,42]
LONESTAR	LDV/SOF 8W	20	0	0,00	OPTIMIZE	Gruppe B: q8 TEL	371	151	40,70	-	-	-0,41 [-0,41;-0,41]
Gesamt		235	2	0,85	Gesamt		1610	637	39,57	0,02 [0,01;0,09]	0,01 [0;0,05]	-0,39 [-0,39;-0,39]
Gesamt		235	2	0,85	Gesamt (nur BOC-Studien)		66	18	27,27	0,03 [0,01;0,13]	0,02 [0,01;0,1]	-0,26 [-0,27;-0,26]
Gesamt		235	2	0,85	Gesamt (nur TEL-Studien)		1544	619	40,09	0,02 [0,01;0,08]	0,01 [0;0,05]	-0,39 [-0,39;-0,39]

Nicht adjustierte ITCs: Therapienaive Patienten mit CHC durch GT1 mit Zirrhose: FDC LDV/SOF vs. PEG/RBV

ION-1 vs. historische Studien ADVANCE, Bronowicki 2014, COMMAND-1, JUMP-C, PROPEL, QUEST-1, QUEST-2, SPRINT-1, SPRINT-2

Der historische Vergleich stellt gegenüber: Behandlung über 24 bzw. 12 Wochen (ION-1) mit der täglichen Verabreichung der FDC LDV/SOF (90mg LDV und 400 mg SOF) vs. die Vergleichstherapie, also die 48-wöchige Anwendung von PEG/RBV entsprechend den Angaben der Fachinformation. Diese Behandlung wird abgebildet durch Behandlungsarme in den historischen Studien ADVANCE, Bronowicki 2014, COMMAND-1, JUMP-C, PROPEL, QUEST-1, QUEST-2, SPRINT-1 und SPRINT-2.

Die Ergebnisse werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

Anwendung der FDC LDV/SOF über 24 Wochen

Die Ergebnisse zu den verschiedenen UE-Endpunkten für nicht adjustierte ITCs bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch GT1 und Zirrhose werden für die 24-wöchige Anwendung der FDC LDV/SOF detailliert in Tabelle 4-94 bis Tabelle 4-99 dargestellt.

Bei Anwendung der FDC LDV/SOF über 24 Wochen traten **UE insgesamt** bei 178 von 217 Patienten auf (82,0%). Die Anwendung der Vergleichstherapie PEG/RBV über 48 Wochen führte bei insgesamt 1210 von 1237 Patienten (97,8%) zu UE. Daraus ergibt sich ein RR von 0,84 (95%KI 0,79;0,89).

SUE wurden bei 18 von 217 Patienten (8,29%) beobachtet, wenn die Therapie mit der FDC LDV/SOF durchgeführt wurde. Unter PEG/RBV waren SUE mit 100 von 1400 Patienten (7,14%) ähnlich häufig, was sich in einem RR von 1,16 (95%KI 0,72;1,88) ausdrückt.

UE mit einer Schwere ≥ 3 traten bei 21 von 217 Patienten (9,7%) auf, die mit der FDC LDV/SOF behandelt wurden. Unter PEG/RBV waren UE mit einer Schwere ≥ 3 mit einer Rate von 28,8% (140 von 487 Patienten) häufiger. In vier der fünf historischen Studienarme liegt die Rate zwischen 24,6 und 38,5%, lediglich in der Studie PROPEL ist sie mit 13,1% niedriger. Gepoolt über alle historischen Studienarme beträgt das RR 0,34 (95%KI 0,22;0,52).

Unter den 217 Patienten, die über 24 Wochen mit der FDC LDV/SOF behandelt werden, ist für 4 Patienten (1,8%) ein **Abbruch wegen UE** zu beobachten. Die Abbruchraten in den historischen Studien mit der Vergleichstherapie PEG/RBV sind sehr variabel und bewegen sich zwischen 0,75 und 15,7%. In allen betrachteten historischen Studienarmen brachen insgesamt 126 von 1400 Patienten (9,0%) die Behandlung ab. Das RR für die Gesamtbetrachtung liegt bei 0,2 (95%KI 0,08;0,55).

Todesfälle waren bei keinem der 217 mit der FDC LDV/SOF behandelten Patienten zu beobachten. Für die insgesamt 848 Patienten, die mit PEG/RBV behandelt wurden und für die entsprechende Daten vorliegen, wurde ein Todesfall berichtet.

Für keinen der 217 mit der LDV/SOF behandelten Patienten wurde eine **Anämie** berichtet. In den mit PEG/RBV durchgeführten Studienarmen lag die Anämierate zwischen 19,4 und 33,7%. Von den insgesamt 729 Patienten, die berücksichtigt werden konnten, hatten 169 (23,2%) eine Anämie. Da in der Studie mit der FDC kein Fall von Anämie auftrat, wurde das RR nicht berechnet.

Anwendung der FDC LDV/SOF über 12 Wochen

Die Ergebnisse zu den verschiedenen UE-Endpunkten für nicht adjustierte ITCs bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch GT1 und Zirrhose werden für die 12-wöchige Anwendung der FDC LDV/SOF detailliert in Tabelle 4-100 bis Tabelle 4-105 dargestellt. Die Daten für die Studienarme mit der Vergleichstherapie PEG/RBV sind identisch mit denen, die oben dargestellt sind. Daher werden nachfolgend neben den Ergebnissen für die FDC nur noch die RR genannt.

Bei 12-wöchiger Anwendung der FDC LDV/SOF traten bei 173 von 214 berücksichtigten Patienten (80,8%) **UE insgesamt** auf. Für den Vergleich mit der Anwendung von PEG/RBV ergibt sich ein RR von 0,83 (95%KI 0,77;0,88).

SUE wurden bei einem von 214 Patienten (0,5%) auf, die mit der FDC LDV/SOF behandelt wurden. Das RR im Vergleich zu PEG/RBV liegt bei 0,07 (95%KI 0,01;0,47).

UE mit einer Schwere ≥ 3 wurden für 4 von 214 mit der FDC behandelten Patienten (1,9%) registriert. Gegenüber der Behandlung mit PEG/RBV ergibt sich somit ein RR von 0,07 (95%KI 0,02;0,17).

Bei keinem der mit der FDC LDV/SOF behandelten Patienten kam es zu einem **Abbruch wegen UE**. Daher wurde das RR nicht berechnet.

Unter der Therapie mit der FDC LDV/SOF wurde kein **Todesfall** beobachtet. Daher wurde das RR nicht berechnet.

Bei keinem der mit der FDC LDV/SOF behandelten Patienten kam es zu einer **Amämie**. Daher wurde das RR nicht berechnet.

Mögliches Verzerrungspotenzial

Für die Studienarme, die mit der FDC LDV/SOF durchgeführt wurden, ergibt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für UE durch das höhere Alter der Patienten (siehe Tabelle 4-47). Der Anteil von Patienten mit Zirrhose liegt für die berücksichtigten beiden Studienarme jeweils bei mehr als 15%. Unter den 9 Behandlungsarmen mit der Vergleichstherapie fanden sich vier mit ähnlichem Zirrhoseanteil, in 2 Armen ist er deutlich höher und in 3 Armen deutlich geringer (s.u.). Durch die kurze Behandlungsdauer von 12 oder 24 Wochen ist die Wahrscheinlichkeit von UE bei den mit der FDC behandelten Patienten geringer.

In den Studienarmen mit der Vergleichstherapie waren die Patienten jünger, weshalb mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit von UE gerechnet werden kann. In den berücksichtigten Armen aus den Studien Bronowicki 2014, COMMAND-1, QUEST-1 und QUEST-2 war der Anteil von Patienten mit Zirrhose ähnlich hoch wie in der Studie ION-1. In den Armen aus den Studien JUMP-C und PROPEL lag der Anteil von Zirrhosepatienten über 20%, so dass in diesen Armen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von UE gerechnet werden muss. In den berücksichtigten Armen der Studien ADVANCE, SPRINT-1 und SPRINT-2 waren die Anteile von Patienten deutlich geringer; es muss also eine geringere Wahrscheinlichkeit von UE angenommen werden. Die Behandlungsdauer mit der Vergleichstherapie beträgt 48 Wochen und ist daher deutlich länger als mit der FDC LDV/SOF, so dass aus diesem Grund die Wahrscheinlichkeit für UE höher ist.

Für die nicht adjustierten ITCs zur Gegenüberstellung der UE-Endpunkte ist von einem Verzerrungspotenzial auszugehen, denn die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von UE sind aus verschiedenen Gründen in den betrachteten Studienarmen unterschiedlich.

Fazit

Trotz des Verzerrungspotenzials durch Inhomogenitäten bei den betrachteten Patientenpopulationen ist für die FDC LDV/SOF von einem Vorteil gegenüber der Vergleichstherapie mit PEG/RBV auszugehen. Dies gilt insbesondere für die Endpunkte Abbruch wegen UE und Anämie, die unter der FDC LDV/SOF nur selten oder gar nicht auftreten (lediglich Abbruch wegen UE bei 24-wöchiger Therapie bei 2% der Patienten). Insbesondere Anämien treten bei Anwendung von PEG/RBV mit einer Häufigkeit zwischen 20 und 34% auf, so dass selbst bei Einbeziehung aller Verzerrungen nicht mehr von einem zufälligen Ergebnis ausgegangen werden kann. Dies wird auch durch den direkten Vergleich der FDC LDV/SOF mit der Ribavirin-Komponente der Triple-Therapie bestätigt (s.o. unter der Zwischenüberschrift „Vergleichende Darstellung der UE in den zulassungskonformen FDC-Armen mit mit den jeweiligen RBV-Armen in den FDC-Studien ($UE \geq 5\%$)“).

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 24W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	178	82,03	ADVANCE	Gruppe 3: Pbo/PR48	361	354	98,06	0,84 [0,78;0,89]	0,09 [0,04;0,21]	-0,16 [-0,16;-0,16]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	178	82,03	Bronowicki 2014	Gruppe 2: PBO+pegIFN α /RBV	61	57	93,44	0,88 [0,8;0,96]	0,32 [0,11;0,94]	-0,11 [-0,12;-0,11]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	178	82,03	PROPEL	Gruppe E: PEG/RBV	84	84	100,00	0,82 [0,77;0,87]	-	-0,18 [-0,18;-0,18]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	178	82,03	QUEST-1	Gruppe 2: PBO + PR	130	125	96,15	0,85 [0,79;0,92]	0,18 [0,07;0,48]	-0,14 [-0,14;-0,14]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	178	82,03	QUEST-2	Gruppe 2: PBO + PR	134	132	98,51	0,83 [0,78;0,89]	0,07 [0,02;0,29]	-0,16 [-0,17;-0,16]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	178	82,03	SPRINT-1	Gruppe 5: PR48	104	102	98,08	0,84 [0,78;0,9]	0,09 [0,02;0,38]	-0,16 [-0,16;-0,16]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	178	82,03	SPRINT-2	Gruppe 1: PR	363	356	98,07	0,84 [0,78;0,89]	0,09 [0,04;0,2]	-0,16 [-0,16;-0,16]
Gesamt		217	178	82,03	Gesamt		1237	1210	97,82	0,84 [0,79;0,89]	0,1 [0,06;0,17]	-0,16 [-0,16;-0,16]

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - therapie-naive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 24W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	18	8,29	ADVANCE	Gruppe 3: Pbo/PR48	361	24	6,65	1,25 [0,69;2,25]	1,27 [0,67;2,4]	0,02 [0,02;0,02]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	18	8,29	Bronowicki 2014	Gruppe 2: PBO+pegIFN α /RBV	61	3	4,92	1,69 [0,51;5,54]	1,75 [0,5;6,15]	0,03 [0,03;0,04]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	18	8,29	COM-MAND-1	Gruppe 3: PBO + PR	78	6	7,69	1,08 [0,44;2,62]	1,09 [0,41;2,84]	0,01 [0;0,01]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	18	8,29	JUMP-C	Gruppe B: PEG/RBV	85	3	3,53	2,35 [0,71;7,77]	2,47 [0,71;8,62]	0,05 [0,05;0,05]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	18	8,29	PROPEL	Gruppe E: PEG/RBV	84	7	8,33	1 [0,43;2,3]	0,99 [0,4;2,48]	0 [0;0]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	18	8,29	QUEST-1	Gruppe 2: PBO + PR	130	8	6,15	1,35 [0,6;3,01]	1,38 [0,58;3,27]	0,02 [0,02;0,02]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	18	8,29	QUEST-2	Gruppe 2: PBO + PR	134	10	7,46	1,11 [0,53;2,34]	1,12 [0,5;2,51]	0,01 [0,01;0,01]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	18	8,29	SPRINT-1	Gruppe 5: PR48	104	8	7,69	1,08 [0,48;2,4]	1,09 [0,46;2,58]	0,01 [0;0,01]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	18	8,29	SPRINT-2	Gruppe 1: PR	363	31	8,54	0,97 [0,56;1,69]	0,97 [0,53;1,78]	0 [0;0]
Gesamt		217	18	8,29	Gesamt		1400	100	7,14	1,16 [0,72;1,88]	1,18 [0,7;1,98]	0,01 [0,01;0,01]

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Endpunkt UE mit Schwere ≥ 3 aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 24W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	21	9,68	Bronowicki 2014	Gruppe 2: PBO+pegIFN α /RBV	61	15	24,59	0,39 [0,22;0,72]	0,33 [0,16;0,69]	-0,15 [-0,16;-0,14]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	21	9,68	COMMAND-1	Gruppe 3: PBO + PR	78	18	23,08	0,42 [0,24;0,74]	0,36 [0,18;0,71]	-0,13 [-0,14;-0,13]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	21	9,68	PROPEL	Gruppe E: PEG/RBV	84	11	13,10	0,74 [0,37;1,47]	0,71 [0,33;1,55]	-0,03 [-0,04;-0,03]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	21	9,68	QUEST-1	Gruppe 2: PBO + PR	130	50	38,46	0,25 [0,16;0,4]	0,17 [0,1;0,3]	-0,29 [-0,29;-0,28]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	21	9,68	QUEST-2	Gruppe 2: PBO + PR	134	46	34,33	0,28 [0,18;0,45]	0,2 [0,12;0,36]	-0,25 [-0,25;-0,24]
Gesamt		217	21	9,68	Gesamt		487	140	28,75	0,34 [0,22;0,52]	0,27 [0,16;0,43]	-0,19 [-0,19;-0,19]

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 24W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	4	1,84	ADVANCE	Gruppe 3: Pbo/PR48	361	26	7,20	0,26 [0,09;0,72]	0,24 [0,08;0,7]	-0,05 [-0,05;-0,05]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	4	1,84	Bronowicki 2014	Gruppe 2: PBO+pegIFNα/RB V	61	3	4,92	0,37 [0,09;1,63]	0,36 [0,08;1,67]	-0,03 [-0,03;-0,03]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	4	1,84	COM-MAND-1	Gruppe 3: PBO + PR	78	8	10,26	0,18 [0,06;0,58]	0,16 [0,05;0,56]	-0,08 [-0,09;-0,08]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	4	1,84	JUMP-C	Gruppe B: PEG/RBV	85	13	15,29	0,12 [0,04;0,36]	0,1 [0,03;0,33]	-0,13 [-0,14;-0,13]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	4	1,84	PROPEL	Gruppe E: PEG/RBV	84	7	8,33	0,22 [0,07;0,74]	0,21 [0,06;0,73]	-0,06 [-0,07;-0,06]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	4	1,84	QUEST-1	Gruppe 2: PBO + PR	130	3	2,31	0,8 [0,18;3,51]	0,79 [0,18;3,61]	0 [-0,01;0]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	4	1,84	QUEST-2	Gruppe 2: PBO + PR	134	1	0,75	2,47 [0,28;21,87]	2,5 [0,28;22,59]	0,01 [0,01;0,01]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	4	1,84	SPRINT-1	Gruppe 5: PR48	104	8	7,69	0,24 [0,07;0,78]	0,23 [0,07;0,77]	-0,06 [-0,06;-0,06]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	4	1,84	SPRINT-2	Gruppe 1: PR	363	57	15,70	0,12 [0,04;0,32]	0,1 [0,04;0,28]	-0,14 [-0,14;-0,14]
Gesamt		217	4	1,84	Gesamt		1400	126	9,00	0,2 [0,08;0,55]	0,19 [0,07;0,52]	-0,07 [-0,07;-0,07]

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 24W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	0	0,00	ADVANCE	Gruppe 3: Pbo/PR48	361	1	0,28	-	-	0 [0;0]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	0	0,00	Bronowicki 2014	Gruppe 2: PBO+pegIFN α /RBV	61	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	0	0,00	COMMAND-1	Gruppe 3: PBO + PR	78	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	0	0,00	PROPEL	Gruppe E: PEG/RBV	84	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	0	0,00	QUEST-1	Gruppe 2: PBO + PR	130	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	0	0,00	QUEST-2	Gruppe 2: PBO + PR	134	0	0,00	-	-	0 [0;0]
Gesamt		217	0	0,00	Gesamt		848	1	0,12	-	-	0 [0;0]

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 24W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	0	0,00	ADVANCE	Gruppe 3: Pbo/PR48	361	70	19,39	-	-	-0,19 [-0,19;-0,19]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	0	0,00	QUEST-1	Gruppe 2: PBO + PR	130	27	20,77	-	-	-0,21 [-0,21;-0,21]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	0	0,00	QUEST-2	Gruppe 2: PBO + PR	134	37	27,61	-	-	-0,28 [-0,28;-0,27]
ION-1	LDV/SOF 24W	217	0	0,00	SPRINT-1	Gruppe 5: PR48	104	35	33,65	-	-	-0,34 [-0,34;-0,33]
Gesamt		217	0	0,00	Gesamt		729	169	23,18	-	-	-0,23 [-0,23;-0,23]

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	173	80,84	ADVANCE	Gruppe 3: Pbo/PR48	361	354	98,06	0,82 [0,77;0,88]	0,08 [0,04;0,19]	-0,17 [-0,17;-0,17]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	173	80,84	Bronowicki 2014	Gruppe 2: PBO+pegIFN α /RBV	61	57	93,44	0,87 [0,79;0,95]	0,3 [0,1;0,86]	-0,13 [-0,13;-0,12]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	173	80,84	PROPEL	Gruppe E: PEG/RBV	84	84	100,00	0,81 [0,76;0,86]	-	-0,19 [-0,19;-0,19]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	173	80,84	QUEST-1	Gruppe 2: PBO + PR	130	125	96,15	0,84 [0,78;0,91]	0,17 [0,06;0,44]	-0,15 [-0,16;-0,15]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	173	80,84	QUEST-2	Gruppe 2: PBO + PR	134	132	98,51	0,82 [0,77;0,88]	0,06 [0,02;0,27]	-0,18 [-0,18;-0,18]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	173	80,84	SPRINT-1	Gruppe 5: PR48	104	102	98,08	0,82 [0,77;0,88]	0,08 [0,02;0,35]	-0,17 [-0,17;-0,17]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	173	80,84	SPRINT-2	Gruppe 1: PR	363	356	98,07	0,82 [0,77;0,88]	0,08 [0,04;0,19]	-0,17 [-0,17;-0,17]
Gesamt		214	173	80,84	Gesamt		1237	1210	97,82	0,83 [0,77;0,88]	0,09 [0,06;0,16]	-0,17 [-0,17;-0,17]

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	ADVANCE	Gruppe 3: Pbo/PR48	361	24	6,65	0,07 [0,01;0,52]	0,07 [0,01;0,49]	-0,06 [-0,06;-0,06]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	Bronowicki 2014	Gruppe 2: PBO+pegIFN α /RBV	61	3	4,92	0,1 [0,01;0,9]	0,09 [0,01;0,89]	-0,04 [-0,05;-0,04]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	COMMAND-1	Gruppe 3: PBO + PR	78	6	7,69	0,06 [0,01;0,5]	0,06 [0,01;0,48]	-0,07 [-0,07;-0,07]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	JUMP-C	Gruppe B: PEG/RBV	85	3	3,53	0,13 [0,01;1,26]	0,13 [0,01;1,25]	-0,03 [-0,03;-0,03]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	PROPEL	Gruppe E: PEG/RBV	84	7	8,33	0,06 [0,01;0,45]	0,05 [0,01;0,43]	-0,08 [-0,08;-0,08]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	QUEST-1	Gruppe 2: PBO + PR	130	8	6,15	0,08 [0,01;0,6]	0,07 [0,01;0,58]	-0,06 [-0,06;-0,06]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	QUEST-2	Gruppe 2: PBO + PR	134	10	7,46	0,06 [0,01;0,48]	0,06 [0,01;0,46]	-0,07 [-0,07;-0,07]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	SPRINT-1	Gruppe 5: PR48	104	8	7,69	0,06 [0,01;0,48]	0,06 [0,01;0,46]	-0,07 [-0,07;-0,07]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	1	0,47	SPRINT-2	Gruppe 1: PR	363	31	8,54	0,05 [0,01;0,4]	0,05 [0,01;0,37]	-0,08 [-0,08;-0,08]
Gesamt		214	1	0,47	Gesamt		1400	100	7,14	0,07 [0,01;0,47]	0,06 [0,01;0,44]	-0,07 [-0,07;-0,07]

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Endpunkt UE mit Schwere ≥ 3 aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	4	1,87	Bronowicki 2014	Gruppe 2: PBO+pegIFN α /RBV	61	15	24,59	0,08 [0,03;0,22]	0,06 [0,02;0,18]	-0,23 [-0,23;-0,22]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	4	1,87	COM-MAND-1	Gruppe 3: PBO + PR	78	18	23,08	0,08 [0,03;0,23]	0,06 [0,02;0,19]	-0,21 [-0,22;-0,21]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	4	1,87	PROPEL	Gruppe E: PEG/RBV	84	11	13,10	0,14 [0,05;0,44]	0,13 [0,04;0,41]	-0,11 [-0,12;-0,11]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	4	1,87	QUEST-1	Gruppe 2: PBO + PR	130	50	38,46	0,05 [0,02;0,13]	0,03 [0,01;0,09]	-0,37 [-0,37;-0,36]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	4	1,87	QUEST-2	Gruppe 2: PBO + PR	134	46	34,33	0,05 [0,02;0,15]	0,04 [0,01;0,1]	-0,32 [-0,33;-0,32]
Gesamt		214	4	1,87	Gesamt		487	140	28,75	0,07 [0,02;0,17]	0,05 [0,02;0,13]	-0,27 [-0,27;-0,27]

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	ADVANCE	Gruppe 3: Pbo/PR48	361	26	7,20	-	-	-0,07 [-0,07;-0,07]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	Bronowicki 2014	Gruppe 2: PBO+pegIFNα/RB V	61	3	4,92	-	-	-0,05 [-0,05;-0,05]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	COMMAND-1	Gruppe 3: PBO + PR	78	8	10,26	-	-	-0,1 [-0,1;-0,1]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	JUMP-C	Gruppe B: PEG/RBV	85	13	15,29	-	-	-0,15 [-0,16;-0,15]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	PROPEL	Gruppe E: PEG/RBV	84	7	8,33	-	-	-0,08 [-0,09;-0,08]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	QUEST-1	Gruppe 2: PBO + PR	130	3	2,31	-	-	-0,02 [-0,02;-0,02]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	QUEST-2	Gruppe 2: PBO + PR	134	1	0,75	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	SPRINT-1	Gruppe 5: PR48	104	8	7,69	-	-	-0,08 [-0,08;-0,08]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	SPRINT-2	Gruppe 1: PR	363	57	15,70	-	-	-0,16 [-0,16;-0,16]
Gesamt		214	0	0,00	Gesamt		1400	126	9,00	-	-	-0,09 [-0,09;-0,09]

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	ADVANCE	Gruppe 3: Pbo/PR48	361	1	0,28	-	-	0 [0;0]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	Bronowicki 2014	Gruppe 2: PBO+pegIFN α /RB V	61	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	COMMAND-1	Gruppe 3: PBO + PR	78	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	PROPEL	Gruppe E: PEG/RBV	84	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	QUEST-1	Gruppe 2: PBO + PR	130	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	QUEST-2	Gruppe 2: PBO + PR	134	0	0,00	-	-	0 [0;0]
Gesamt		214	0	0,00	Gesamt		848	1	0,12	-	-	0 [0;0]

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	ADVANCE	Gruppe 3: Pbo/PR48	361	70	19,39	-	-	-0,19 [-0,19;-0,19]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	QUEST-1	Gruppe 2: PBO + PR	130	27	20,77	-	-	-0,21 [-0,21;-0,21]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	QUEST-2	Gruppe 2: PBO + PR	134	37	27,61	-	-	-0,28 [-0,28;-0,27]
ION-1	LDV/SOF 12W	214	0	0,00	SPRINT-1	Gruppe 5: PR48	104	35	33,65	-	-	-0,34 [-0,34;-0,33]
Gesamt		214	0	0,00	Gesamt		729	169	23,18	-	-	-0,23 [-0,23;-0,23]

Nicht adjustierte ITCs: Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT1: FDC LDV/SOF vs. PI/PEG/RBV

ELECTRON (Part 6), GS-US-337-0121, ION-2 und LONESTAR vs. historische Studien ATTAIN, REALIZE, RESPOND-2

Für die nicht adjustierten ITCs wird in Bezug auf die UE-Endpunkte eine Betrachtung der therapieerfahrenen Patientenpopulation unabhängig von dem Ergebnis der Vortherapie durchgeführt. Für die Auswertung des Endpunkts Nebenwirkungen wurden Therapieregime herangezogen, die für therapieerfahrene Patienten zugelassen sind, und Therapieregime, die vom IQWiG in früheren Nutzenbewertungen (195),(5) für die Auswertung akzeptiert worden sind.

Das nicht adjustierte ITC stellt eine Behandlung mit der FDC LDV/SOF über 12 Wochen (ELECTRON (Part 6), ION-2 und LONESTAR) bzw. 24 Wochen (GS-US-337-0121, ION-2) der Vergleichstherapie gegenüber. Die Vergleichstherapie ist eine Triple-Therapie mit einem Protease-Hemmer (BOC oder TEL) in Kombination mit PEG/RBV (ATTAIN, REALIZE, RESPOND-2).

Die zugelassenen Therapieregime und die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studienarme sind ausführlich im Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben. Weil Therapiedauer und Dosierung sowohl die Häufigkeit als auch den Schweregrad der Nebenwirkungen beeinflussen, werden die Studien, in denen die zugelassenen Regime untersucht wurden, herangezogen, um die historischen Vergleiche darzustellen. Für den Endpunkt Nebenwirkungen sind limitierte Daten in der Population, die zulassungskonform behandelt wurde, vorhanden. Für den jeweiligen Studienarm werden Nebenwirkungen meistens nicht getrennt nach dem Ergebnis der Vortherapie oder dem Zirrhose-Status berichtet. Das Ergebnis der Vortherapie hat keine Auswirkung auf die Nebenwirkungen, aber der Zirrhose-Status könnte aufgrund der fortgeschrittenen Lebererkrankung zu vermehrten Nebenwirkungen führen. Weil für die Patienten mit Zirrhose keine getrennten Daten vorliegen, kann der Zirrhosestatus für die Vergleiche nicht berücksichtigt werden.

Telaprevir Studien: In Analogie zu der IQWiG Bewertung wird der Studienarm „12 Wochen TEL/PEG/RBV, gefolgt von weiteren 36 Wochen mit PEG/RBV“ aus der REALIZE Studie herangezogen. Obwohl Non-Responder und Relapser in der REALIZE Studie eingeschlossen wurden, zeigen die UE-Daten, dass sich der Anteil der Patienten mit Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen zwischen Non-Respondern und Relapsen nicht unterschied. Deshalb wird der Schaden der gesamten Patientenpopulation in dem TEL-Studienarm mit einer LDV/SOF Therapie verglichen.

Für die ATTAIN Studie wird der oben genannten Vorgehensweise gefolgt. Die Daten beider Studien werden gepoolt, um einen Vergleich durchzuführen.

Boceprevir Studien: Aus der RESPOND-2 Studie wurde nur der RGT-Arm vom IQWiG anerkannt. Diese Daten wurden im vorliegenden Dossier für die nicht adjustierten ITCs verwen-

det. Das Behandlungsschema mit fester Behandlungsdauer über 48 Wochen wurde nicht berücksichtigt, weil das Schema nur bei Zirrhosepatienten und Null-Respondern zugelassen ist und keine adäquaten Daten vorliegen.

Für die 12-wöchige Anwendung der FDC LDV/SOF werden die folgenden Vergleiche dargestellt:

- Alle Studienarme der FDC-Studien vs. BOC-basierter Studienarm mit RGT Behandlungsschema
- Alle Studienarme der FDC-Studien vs. alle Studienarme mit TEL-basierter Therapie mit festem Behandlungsschema

Für die 24-wöchige Anwendung der FDC LDV/SOF konnten ein Arm aus der ION-2-Studie und ein Arm aus der GS-US-337-0121-Studie berücksichtigt werden. Dieser wurde den historischen Studienarmen wie oben beschrieben gegenübergestellt.

Anwendung der FDC LDV/SOF über 12 Wochen

Die Ergebnisse zu den verschiedenen UE-Endpunkten für nicht adjustierte ITCs bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT1 werden für die 12-wöchige Anwendung der FDC LDV/SOF detailliert in bis Tabelle 4-106 bis Tabelle 4-110 dargestellt.

UE insgesamt

Bei einer Therapiedauer von 12 Wochen mit der FDC LDV/SOF treten **UE insgesamt** bei 87 von 138 Patienten (63,0%) auf. In allen Studienarmen mit einer PI-basierter Therapie lag die entsprechende Rate bei fast 100%.

In allen Studienarmen mit TEL-basierter Therapie traten bei 638 von 650 Patienten (98,2%) UE auf. Für diesen Vergleich ergibt sich ein RR von 0,64 (95%KI 0,57;0,73).

Im RGT-Studienarm mit BOC-basierter Therapie wurden für 160 von 162 Patienten (98,8%) UE beobachtet. Das RR beträgt 0,64 (95%KI 0,56;0,73).

SUE

SUE traten bei einem von 138 Patienten (0,7%) bei Behandlung mit der FDC LDV/SOF auf.

In allen Studienarmen mit TEL-basierter Therapie war die SUE-Rate 13,4% (87 von 650 Patienten; RR 0,05 (95%KI 0,01;0,39).

Bei den mit einer BOC-basierter Therapie behandelten Patienten (n=162) traten bei 16 Patienten (9,88%) SUE auf; RR 0,07 (95% KI 0,01; 0,55).

UE mit einem Schweregrad ≥ 3

Daten zu **UE mit einem Schweregrad ≥ 3** liegen aus den Studien mit der Vergleichstherapie nicht vor, weshalb ein Vergleich nicht möglich ist.

Therapieabbruch wegen UE

Bei Behandlung mit der FDC LDV/SOF kam es bei keinem der insgesamt 138 Patienten zu einem **Abbruch wegen UE**.

Bei den mit einem TEL-basierten Regime behandelten Patienten betrug die Therapieabbruchrate 13,7% (89 von 650 Patienten).

Im RGT-Arm PR/BOC der RESPOND-2-Studie brachen 13 von 162 Patienten (8,0 %) die Therapie ab.

Todesfälle

Todesfälle waren in allen Studienarmen selten. Bei Anwendung der FDC LDV/SOF trat kein Todesfall (0/138) auf.

Bei den mit einem TEL-basierten Regime behandelten Patienten (n=650) trat kein Todesfall auf.

Ein Todesfall trat unter den 162 Patienten auf, die ein BOC-basiertes Regime erhielten.

Anämie

Bei den mit der FDC LDV/SOF behandelten Patienten (n=138) wurde bei keinem Patienten eine **Anämie** festgestellt. Dagegen waren die Anämie-Raten in den Studienarmen mit den PI-basierten Therapien sehr ähnlich und variierten zwischen 37,1 und 43,2%.

Bei Berücksichtigung der Arme mit TEL-basierter Therapie war die Anämie-Rate 37,1% (241 von 650 Patienten).

In dem RGT-Arm PR/BOC der RESPOND-2-Studie traten bei 70 von 162 Patienten (43,2%) Anämien auf.

Anwendung der FDC LDV/SOF über 24 Wochen

Die Ergebnisse zu den verschiedenen UE-Endpunkten für nicht adjustierte ITCs bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT1 werden für die 24-wöchige Anwendung der FDC LDV/SOF detailliert in Tabelle 4-111 bis Tabelle 4-115 dargestellt. Die Daten für die Studienarme mit der Vergleichstherapie PI/PEG/RBV sind identisch mit denen, die oben dargestellt sind. Daher werden nachfolgend neben den Ergebnissen für die FDC nur noch die RR genannt, soweit sie berechnet werden können.

UE insgesamt

Bei 156 von 187 (83,4%) therapieerfahrenen Patienten, die 24 Wochen mit der FDC LDV/SOF behandelt wurden, wurden **UE insgesamt** beobachtet.

Für die Vergleiche mit den Studienarmen mit PI-basierter Therapie ergeben sich jeweils sehr ähnliche Ergebnisse: Ein RR von 0,85 (95%KI 0,8;0,91) bei Berücksichtigung der Studienarme mit TEL-basierter Therapie; und ein RR von 0,84 (95%KI 0,79;0,9), wenn der RGT-Arm PR/BOC der RESPOND-2-Studie betrachtet wird.

SUE

SUE traten bei 14 von 187 Patienten (7,5%) bei 24-wöchiger Behandlung mit der FDC LDV/SOF auf.

Für die Vergleiche mit den Studienarmen mit PI-basierter Therapie sind die Ergebnisse wiederum sehr ähnlich: Ein RR von 0,56 (95%KI 0,33;0,96) bei Berücksichtigung nur der Studienarme mit TEL-basierter Therapie; und ein RR von 0,76 (95%KI 0,38;1,5), wenn der RGT-Arm PR/BOC der RESPOND-2-Studie betrachtet wird.

UE mit einem Schweregrad ≥ 3

Daten zu **UE mit einem Schweregrad ≥ 3** liegen aus den Studien mit der Vergleichstherapie nicht vor, weshalb ein Vergleich nicht möglich ist.

Therapieabbruch wegen UE

Bei den Patienten, die 24 Wochen mit der FDC LDV/SOF behandelt wurden (n=109), kam es weder zu einem **Abbruch wegen UE** noch trat ein **Todesfall** auf. Für den Vergleich mit den PI-basierten Triple-Therapien wurden daher keine RR berechnet.

Anämie

Eine **Anämie** wurde bei zweien der 187 mit der FDC LDV/SOF behandelten Patienten (1,07%) festgestellt. Auch hier führen die Vergleiche mit Studienarmen mit der PI-basierten Therapie zu sehr ähnlichen Ergebnissen: Das RR liegt bei 0,03 (95%KI 0,01;0,11) im Vergleich zur TEL-basierten Therapie und bei 0,02 (95%KI 0,01;0,1) im Vergleich zur BOC-basierten Therapie.

Mögliches Verzerrungspotenzial

Mögliche Verzerrungen bei den durchgeführten nicht adjustierten ITCs ergeben sich einerseits aus der unterschiedlichen Behandlungsdauer, andererseits aus unterschiedlichen Patientencharakteristika in den berücksichtigten Studienarmen. Mögliche Verzerrungen ergeben sich außerdem daraus, ob die Behandlung offen oder verblindet durchgeführt wurde.

Die Behandlungsdauer mit der FDC LDV/SOF beträgt bei therapieerfahrenen Patienten 12 oder 24 Wochen, bei der Vergleichstherapie liegt sie zwischen 24 und 48 Wochen. Diese Verzerrung spielt sicher eine Rolle bei der Häufigkeit von UE insgesamt und SUE. Bei Ab-

bruch wegen UE und dem Auftreten einer Anämie ist jedoch bei der Anwendung der FDC LDV/SOF kein Einfluss durch die Behandlungsdauer zu erkennen. Die in Tabelle 4-75 bis Tabelle 4-81 dargestellten Ergebnisse aus dem direkten Vergleich der Anwendung der FDC LDV/SOF vs. die zusätzliche Gabe von RBV zeigen ebenfalls, dass das Auftreten einer Anämie mit der Gabe von RBV assoziiert ist.

Die Behandlung wurde in den Studien mit der FDC LDV/SOF offen durchgeführt – mit Ausnahme der Studie GS-US-337-0121, in der doppelblind behandelt wurde – in den Studien mit der Vergleichstherapie verblindet. Hieraus ist leitet sich insbesondere für UE insgesamt, SUE und Abbruch wegen UE eine mögliche Verzerrung ab, deren Richtung jedoch kaum eingeschätzt werden kann. Gleichwohl ist nicht auszuschließen, dass Patienten Kenntnis von dem guten Verträglichkeitsprofil der FDC LDV/SOF hatten und dies zu einer Verzerrung zugunsten der FDC geführt hat. Für die Häufigkeit von Anämien als UE ist es jedoch unwahrscheinlich, dass die Kenntnis über das Verträglichkeitsprofil der Behandlung das Auftreten einer Anämie beeinflusst hat.

Zu diskutieren ist außerdem das mögliche Verzerrungspotenzial durch unterschiedliche Patientencharakteristika. Hier sind vor allem das Alter der Patienten und der Anteil der Patienten mit Zirrhose relevant, da bei höherem Alter und höherem Anteil von Zirrhosepatienten die Wahrscheinlichkeit für UE größer sein könnte. Entsprechend den Angaben in Tabelle 4-48 waren die Patienten in den Studien mit der FDC älter als die Patienten in den Studien mit der Vergleichstherapie. Der Anteil von Patienten mit Zirrhose lag in den – bezogen auf die Patientenzahl – Studien mit dem größten Gewicht ION-2 und GS-US-337-0121 bei 20% bzw. 100%, in den berücksichtigten Armen der beiden kleineren Studien ELECTRON (Part 6) und LONESTAR bei 100 bzw. 57,9%. In den meisten Behandlungsarmen mit der Vergleichstherapie lag der Anteil von Zirrhosepatienten zwischen 10 und 19,5%, nur in dem aus der Studie REALIZE berücksichtigten Arm war der Anteil mit 27% etwas höher. In Bezug auf die Patientencharakteristika Alter und Anteil von Patienten mit Zirrhose ist daher allenfalls eine Verzerrung zuungunsten der Studienarme mit der FDC LDV/SOF anzunehmen.

Fazit

Für die nicht adjustierten ITCs zur Analyse der Häufigkeit der UE-Endpunkte ist von einem Verzerrungspotenzial insbesondere für die Endpunkte UE insgesamt, SUE und Abbruch wegen UE auszugehen. Als wichtigster Faktor für die Häufigkeit von UE ist hier die Therapiedauer anzusehen, so dass von einer Verzerrung zugunsten der FDC LDV/SOF auszugehen ist. Für den Endpunkt Anämie ist keine Verzerrung anzunehmen. Todesfälle sind auch unter der Vergleichstherapie so selten, dass ein möglicher Unterschied zwischen der FDC LDV/SOF und der Vergleichstherapie auf Basis der verfügbaren Daten nicht zu beurteilen ist.

Für den Endpunkt SUE besteht eine Verzerrung wegen der sehr unterschiedlichen Therapiedauer – 12 Wochen bzw. 24 Wochen bei einer FDC Therapie im Vergleich zu 48 Wochen bei einer PI-basierte Therapie. Dennoch zeigen beide Behandlungsdauern der FDC einen signifikanten Vorteil gegenüber einer TEL Therapie: 0,7 bzw. 5,5 % vs. 13,4%. Im Vergleich zu

einer BOC RGT Therapie besteht ein signifikanter Effekt hinsichtlich einer 12-wöchigen Therapie (0,7 vs 9,9%), nicht jedoch hinsichtlich einer 24 wöchigen Therapie.

Für den Endpunkt Anämie als UE zeigen die nicht adjustierten ITCs einen Vorteil für die FDC LDV/SOF: Lediglich ein Fall wurde bei 24-wöchiger Anwendung der FDC festgestellt, was einer Rate von 0,92% entspricht. Im Gegensatz dazu trat bei der Vergleichstherapie eine Anämie bei etwa 40% der Patienten auf; ein Einfluss der Therapiedauer war nicht erkennbar.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist zwar eine Verzerrung zugunsten der FDC LDV/SOF anzunehmen, doch kann eine Therapieabbruchrate von 0% bei Behandlung mit der FDC verglichen mit Abbruchraten von mindestens 8% bei Anwendung der Vergleichstherapie nicht mehr allein durch Verzerrung oder Zufall erklärt werden. Daher ist für diesen Endpunkt ebenfalls ein Vorteil für die FDC LDV/SOF anzunehmen.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	73	66,97	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	378	98,44	0,68 [0,6;0,78]	0,03 [0,01;0,08]	-0,31 [-0,32;-0,31]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	73	66,97	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	260	97,74	0,69 [0,6;0,78]	0,05 [0,02;0,12]	-0,31 [-0,31;-0,3]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	73	66,97	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	160	98,77	0,68 [0,59;0,77]	0,03 [0,01;0,11]	-0,32 [-0,32;-0,31]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	7	70,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	378	98,44	0,71 [0,47;1,07]	0,04 [0,01;0,18]	-0,28 [-0,33;-0,24]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	7	70,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	260	97,74	0,72 [0,48;1,07]	0,05 [0,01;0,26]	-0,28 [-0,32;-0,24]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	7	70,00	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	160	98,77	0,71 [0,47;1,06]	0,03 [0;0,2]	-0,29 [-0,33;-0,25]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	7	36,84	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	378	98,44	0,37 [0,21;0,67]	0,01 [0;0,03]	-0,62 [-0,64;-0,59]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	7	36,84	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	260	97,74	0,38 [0,21;0,68]	0,01 [0;0,05]	-0,61 [-0,63;-0,58]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	7	36,84	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	160	98,77	0,37 [0,21;0,67]	0,01 [0;0,04]	-0,62 [-0,64;- 0,6]
Gesamt		138	87	63,04	Gesamt TEL 48 W		650	638	98,15	0,64 [0,57;0,73]	0,03 [0,02;0,06]	-0,35 [-0,35;-0,35]
Gesamt		138	87	63,04	Gesamt BOC RGT		162	160	98,77	0,64 [0,56;0,73]	0,02 [0,01;0,09]	-0,36 [-0,36;-0,35]

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	0	0,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	54	14,06	-	-	-0,14 [-0,14;-0,14]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	0	0,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	33	12,41	-	-	-0,12 [-0,12;-0,12]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	0	0,00	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	16	9,88	-	-	-0,1 [-0,1;-0,1]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	0	0,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	54	14,06	-	-	-0,14 [-0,14;-0,14]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	0	0,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	33	12,41	-	-	-0,12 [-0,12;-0,12]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	0	0,00	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	16	9,88	-	-	-0,1 [-0,1;-0,1]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	1	5,26	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	54	14,06	0,37 [0,05;2,56]	0,34 [0,04;2,6]	-0,09 [-0,09;-0,08]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	1	5,26	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	33	12,41	0,42 [0,06;2,94]	0,39 [0,05;3,04]	-0,07 [-0,08;-0,07]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	1	5,26	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	16	9,88	0,53 [0,07;3,8]	0,51 [0,06;4,05]	-0,05 [-0,05;-0,04]
Gesamt		138	1	0,72	Gesamt TEL 48 W		650	87	13,38	0,05 [0,01;0,39]	0,05 [0,01;0,34]	-0,13 [-0,13;-0,13]
Gesamt		138	1	0,72	Gesamt BOC RGT		162	16	9,88	0,07 [0,01;0,55]	0,07 [0,01;0,51]	-0,09 [-0,09;-0,09]

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	0	0,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	47	12,24	-	-	-0,12 [-0,12;-0,12]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	0	0,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	42	15,79	-	-	-0,16 [-0,16;-0,16]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	0	0,00	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	13	8,02	-	-	-0,08 [-0,08;-0,08]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	0	0,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	47	12,24	-	-	-0,12 [-0,12;-0,12]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	0	0,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	42	15,79	-	-	-0,16 [-0,16;-0,16]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	0	0,00	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	13	8,02	-	-	-0,08 [-0,08;-0,08]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	47	12,24	-	-	-0,12 [-0,12;-0,12]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	42	15,79	-	-	-0,16 [-0,16;-0,16]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	13	8,02	-	-	-0,08 [-0,08;-0,08]
Gesamt		138	0	0,00	Gesamt TEL 48 W		650	89	13,69	-	-	-0,14 [-0,14;-0,14]
Gesamt		138	0	0,00	Gesamt BOC RGT		162	13	8,0%	-	-	-0,08 [-0,08;-0,08]

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	0	0,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	0	0,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	0	0,00	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	1	0,62	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	0	0,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	0	0,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	0	0,00	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	1	0,62	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	0	0,00	-	-	0 [0;0]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	0	0,00	-	-	0 [0;0]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	1	0,62	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]
Gesamt		138	0	0,00	Gesamt TEL 48 W		650	0	0,00	-	-	0 [0;0]
Gesamt		138	0	0,00	Gesamt BOC RGT		162	1	0,62	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 12W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	0	0,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	162	42,19	-	-	-0,42 [-0,42;-0,42]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	0	0,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	79	29,70	-	-	-0,3 [-0,3;-0,3]
ION-2	LDV/SOF 12W	109	0	0,00	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	70	43,21	-	-	-0,43 [-0,44;-0,43]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	0	0,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	162	42,19	-	-	-0,42 [-0,42;-0,42]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	0	0,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	79	29,70	-	-	-0,3 [-0,3;-0,3]
ELECTRON (Part 6)	LDV/SOF 12W	10	0	0,00	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	70	43,21	-	-	-0,43 [-0,44;-0,43]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	162	42,19	-	-	-0,42 [-0,42;-0,42]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	79	29,70	-	-	-0,3 [-0,3;-0,3]
LONESTAR	LDV/SOF 12W	19	0	0,00	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	70	43,21	-	-	-0,43 [-0,44;-0,43]
Gesamt		138	0	0,00	Gesamt TEL 48 W		650	241	37,08	-	-	-0,37 [-0,37;-0,37]
Gesamt		138	0	0,00	Gesamt BOC RGT		162	70	43,21	-	-	-0,43 [-0,44;-0,43]

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 24W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studien-arm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-2	LDV/SOF 24 W	109	88	80,73	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	378	98,44	0,82 [0,75;0,9]	0,07 [0,03;0,17]	-0,18 [-0,18;-0,17]
ION-2	LDV/SOF 24 W	109	88	80,73	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	260	97,74	0,83 [0,75;0,91]	0,1 [0,04;0,25]	-0,17 [-0,17;-0,17]
ION-2	LDV/SOF 24 W	109	88	80,73	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	160	98,77	0,82 [0,74;0,9]	0,05 [0,01;0,23]	-0,18 [-0,18;-0,18]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24 W	78	68	87,18	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	378	98,44	0,89 [0,81;0,97]	0,11 [0,04;0,31]	-0,11 [-0,12;-0,11]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24 W	78	68	87,18	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	260	97,74	0,89 [0,82;0,97]	0,16 [0,06;0,45]	-0,11 [-0,11;-0,1]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24 W	78	68	87,18	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	160	98,77	0,88 [0,81;0,96]	0,09 [0,02;0,4]	-0,12 [-0,12;-0,11]
Gesamt		187	156	83,42	Gesamt TEL 48 W		650	638	98,15%	0,85 [0,8;0,91]	0,09 [0,05;0,19]	-0,15 [-0,15;-0,15]
Gesamt		187	156	83,42	Gesamt BOC RGT		162	160	98,77%	0,84 [0,79;0,9]	0,06 [0,01;0,27]	-0,15 [-0,16;-0,15]

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 24W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studien-arm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-2	LDV/SOF 24 W	109	6	5,50	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	54	14,06	0,39 [0,17;0,89]	0,36 [0,15;0,85]	-0,09 [-0,09;-0,08]
ION-2	LDV/SOF 24 W	109	6	5,50	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	33	12,41	0,44 [0,19;1,03]	0,41 [0,17;1,01]	-0,07 [-0,07;-0,07]
ION-2	LDV/SOF 24 W	109	6	5,50	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	16	9,88	0,56 [0,23;1,38]	0,53 [0,2;1,4]	-0,04 [-0,05;-0,04]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24 W	78	8	10,26	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	54	14,06	0,73 [0,36;1,47]	0,7 [0,32;1,53]	-0,04 [-0,04;-0,04]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24 W	78	8	10,26	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	33	12,41	0,83 [0,4;1,72]	0,81 [0,36;1,83]	-0,02 [-0,02;-0,02]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24 W	78	8	10,26	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	16	9,88	1,04 [0,46;2,32]	1,04 [0,43;2,55]	0 [0;0,01]
Gesamt		187	14	7,49	Gesamt TEL 48 W		650	87	13,38	0,56 [0,33;0,96]	0,52 [0,29;0,94]	-0,06 [-0,06;-0,06]
Gesamt		187	14	7,49	Gesamt BOC RGT		162	16	9,88	0,76 [0,38;1,5]	0,74 [0,35;1,56]	-0,02 [-0,03;-0,02]

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 24W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studien-arm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-2	LDV/SOF 24 W	109	0	0,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	47	12,24	-	-	-0,12 [-0,12;-0,12]
ION-2	LDV/SOF 24 W	109	0	0,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	42	15,79	-	-	-0,16 [-0,16;-0,16]
ION-2	LDV/SOF 24 W	109	0	0,00	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	13	8,02	-	-	-0,08 [-0,08;-0,08]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24 W	78	0	0,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	47	12,24	-	-	-0,12 [-0,12;-0,12]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24 W	78	0	0,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	42	15,79	-	-	-0,16 [-0,16;-0,16]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24 W	78	0	0,00	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	13	8,02	-	-	-0,08 [-0,08;-0,08]
Gesamt		187	0	0,00	Gesamt TEL 48 W		650	89	13,69	-	-	-0,14 [-0,14;-0,14]
Gesamt		187	0	0,00	Gesamt BOC RGT		162	13	8,02	-	-	-0,08 [-0,08;-0,08]

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 24W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studien-arm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-2	LDV/SOF 24 W	109	0	0,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-2	LDV/SOF 24 W	109	0	0,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ION-2	LDV/SOF 24 W	109	0	0,00	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	1	0,62	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24 W	78	0	0,00	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	0	0,00	-	-	0 [0;0]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24 W	78	0	0,00	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	0	0,00	-	-	0 [0;0]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24 W	78	0	0,00	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	1	0,62	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]
Gesamt		187	0	0,00	Gesamt TEL 48 W		650	0	0,00	-	-	0 [0;0]
Gesamt		187	0	0,00	Gesamt BOC RGT		162	1	0,62	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 (FDC LDV/SOF 24W vs. BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studien-arm	N	n	%	Studie	Studienarm	N	n	%	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ION-2	LDV/SOF 24 W	109	1	0,92	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	162	42,19	0,02 [0;0,15]	0,01 [0;0,09]	-0,41 [-0,41;-0,41]
ION-2	LDV/SOF 24 W	109	1	0,92	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	79	29,70	0,03 [0;0,22]	0,02 [0;0,16]	-0,29 [-0,29;-0,29]
ION-2	LDV/SOF 24 W	109	1	0,92	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	70	43,21	0,02 [0;0,15]	0,01 [0;0,09]	-0,42 [-0,43;-0,42]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24 W	78	1	1,28	ATTAIN	Gruppe 2: TEL + PR	384	162	42,19	0,03 [0;0,21]	0,02 [0;0,13]	-0,41 [-0,41;-0,41]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24 W	78	1	1,28	REALIZE	Gruppe 1: T12PR48	266	79	29,70	0,04 [0,01;0,31]	0,03 [0;0,22]	-0,28 [-0,29;-0,28]
GS-US-337-0121	LDV/SOF 24 W	78	1	1,28	RESPOND-2	Gruppe 2: PR/BOC RGT	162	70	43,21	0,03 [0;0,21]	0,02 [0;0,13]	-0,42 [-0,42;-0,42]
Gesamt		187	2	1,07	Gesamt TEL 48 W		650	241	37,08	0,03 [0,01;0,11]	0,02 [0;0,07]	-0,36 [-0,36;-0,36]
Gesamt		187	2	1,07	Gesamt BOC RGT		162	70	43,2%	0,02 [0,01;0,1]	0,01 [0;0,06]	-0,42 [-0,42;-0,42]

Nicht adjustierte ITCs: Therapienaive Patienten mit CHC durch GT1 und HIV-Ko-Infektion: FDC LDV/SOF vs. PEG/RBV

ERADICATE vs. historische Studien Laguno 2004, Laguno 2009, Rodriguez-Torres 2012, Sulkowski 2013a, Sulkowski 2013b

Der historische Vergleich stellt gegenüber: Behandlung über 12 Wochen (ERADICATE) mit der täglichen Verabreichung der FDC LDV/SOF (90mg LDV und 400 mg SOF) vs. die Vergleichstherapie, also die Anwendung von PEG/RBV über 48 Wochen entsprechend den Angaben in der Fachinformation.

Der durchgeführte Vergleich bezieht mit der Studie ERADICATE einerseits ein eine noch laufende einarmige Studie mit der FDC LDV/SOF, für die noch nicht alle Ergebnisse vorliegen und andererseits historische randomisierte Studien mit der Vergleichstherapie PEG/RBV. Historische einarmige Studien mit der Vergleichstherapie PEG/RBV wurden nicht berücksichtigt; die Ergebnisse des nicht adjustierten Vergleichs geben daher nur beispielhaft einen Teil der verfügbaren Evidenz wieder.

Die Ergebnisse sind im Detail in Tabelle 4-116 bis Tabelle 4-120 dargestellt. Sie werden – bezogen jeweils auf die Gesamtbetrachtung der nicht adjustierten ITCs –im Folgenden kurz zusammengefasst:

Die Häufigkeit von **UE** insgesamt war unter der FDC LDV/SOF mit 50 von 50 (100,00%) der Patienten höher als unter PEG/RBV mit 495 von 513 (96,49%) Patienten, woraus sich ein RR von 1,04 (95%KI 1,02;1,05) ergibt.

SUE traten bei 1 von 50 (2,00%) der Patienten unter der FDC LDV/SOF auf und bei 55 von 331 (16,62%) Patienten unter PEG/RBV. Das RR liegt bei 0,12 und das 95%KI (0,02;0,85) weist darauf hin, dass die Unsicherheiten für dieses Ergebnis gering sind.

UE mit einer Schwere ≥ 3 traten unter der FDC LDV/SOF deutlich seltener auf, nämlich bei 4 von 50 (8,00%) Patienten. Unter PEG/RBV traten entsprechende UE bei 100 von 182 (54,95%) Patienten auf. Die Rate betrug also unter der FDC LDV/SOF mehr als 6fach niedriger, was auch in dem RR von 0,15 mit einem engen 95%KI (0,06;0,38) zum Ausdruck kommt.

Ein **Therapieabbruch wegen UE** war unter der FDC LDV/SOF bei keinem der 50 behandelten Patienten erforderlich. Unter PEG/RBV wurde die Therapie bei 62 von 565 (10,97%) Patienten abgebrochen. Das RR wurde nicht berechnet, weil unter der FDC kein Ereignis auftrat.

Unter der Therapie mit der FDC LDV/SOF trat kein **Todesfall** auf. Unter der Therapie mit PEG/RBV wurden unter 331 Patienten 2 Todesfälle beobachtet. Das RR wurde nicht berechnet, weil unter der FDC kein Ereignis auftrat.

Unter den UE, die in der Studie ERADICATE berichtet wurden, war keine **Anämie**. In den historischen Studienarmen wurden bewegten sich die Anämieraten zwischen 18,2%; und 59,6%, über alle Studien gepoolt ergibt sich eine Rate von 32,6%.

Mögliches Verzerrungspotenzial

Für die Studie ERADICATE, die mit der FDC LDV/SOF durchgeführt wurden, ergibt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für UE durch das höhere Alter der Patienten (siehe Tabelle 4-49). Insgesamt 26% der Patienten hatten eine Zirrhose, weshalb ebenfalls eine höhere Wahrscheinlichkeit von UE anzunehmen ist. Durch die kurze Behandlungsdauer von 12 Wochen ist jedoch die Wahrscheinlichkeit von UE bei den mit der FDC behandelten Patienten geringer.

In den Studienarmen mit der Vergleichstherapie waren die Patienten jünger, weshalb mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit von UE gerechnet werden kann. Für drei der berücksichtigten Studienarme mit der Vergleichstherapie liegen Angaben zum Anteil der Patienten mit Zirrhose vor, der mit 0 bis 11% deutlich geringer war als in der ERADICATE-Studie. Für weitere drei Studienarme sind keine entsprechenden Angaben verfügbar. Die Behandlungsdauer mit der Vergleichstherapie beträgt 48 Wochen und ist daher deutlich länger als mit der FDC LDV/SOF, so dass aus diesem Grund die Wahrscheinlichkeit für UE höher ist.

Für die nicht adjustierten ITCs zur Gegenüberstellung der UE-Endpunkte ist von einem Verzerrungspotenzial auszugehen, denn die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von UE sind aus verschiedenen Gründen in den betrachteten Studienarmen unterschiedlich.

Fazit

In Bezug auf die untersuchten UE-Endpunkte stellt sich die FDC LDV/SOF als sehr gut verträglich dar, was insbesondere darin zum Ausdruck kommt, dass nur bei 2% der Patienten SUE beobachtet wurden, UE einer Schwere ≥ 3 mit ebenfalls erheblich seltener waren als in den historischen Studienarmen und die Therapie in keinem Fall abgebrochen werden musste. In der ERADICATE-Studie trat kein Fall von Anämie auf, womit die Ergebnisse dieser Studie die Befunde aus allen anderen Studien mit der FDC LDV/SOF bestätigen.

Wie bereits im Abschnitt 4.3.2.3.2.1 sowie oben diskutiert, sind die Arme aus historischen Studien inhomogen und ein Verzerrungspotenzial ist anzunehmen. Dennoch unterstützen die Ergebnisse der nicht adjustierten ITCs, dass hinsichtlich UE für die FDC LDV/SOF ein Zusatznutzen anzunehmen ist.

Es wird an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, dass die hier für die nicht adjustierten ITCs berücksichtigten Daten zur Vergleichstherapie beispielhaft für einen Teil der verfügbaren Evidenz stehen.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	n (%)	Studie	Studienarm	N	n	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	50	100,00	Laguno 2009	PEG2b	86	82	95,35	1,05 [1;1,1]	-	0,05 [0,05;0,05]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	50	100,00	Laguno 2009	PEG2a	96	93	96,88	1,03 [1;1,07]	-	0,03 [0,03;0,03]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	50	100,00	Rodriguez-Torres 2012	RBV 1000/1200	275	264	96,00	1,04 [1,02;1,07]	-	0,04 [0,04;0,04]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	50	100,00	Sulkowski 2013a	PR	34	34	100,00	1 [1;1]	-	0 [0;0]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	50	100,00	Sulkowski 2013b	PR	22	22	100,00 %	1 [1;1]	-	0 [0;0]
Gesamt		50	50	100,00	Gesamt		513	495	96,49	1,04 [1,02;1,05]	-	0,04 [0,03;0,04]

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	n (%)	Studie	Studienarm	N	n	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	1	2,00	Rodriguez-Torres 2012	RBV 1000/1200	275	46	16,73	0,12 [0,02;0,85]	0,1 [0,01;0,75]	-0,15 [-0,15;-0,15]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	1	2,00	Sulkowski 2013a	PR	34	7	20,59	0,1 [0,01;0,75]	0,08 [0,01;0,67]	-0,19 [-0,2;-0,18]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	1	2,00	Sulkowski 2013b	PR	22	2	9,09	0,22 [0,02;2,3]	0,2 [0,02;2,38]	-0,07 [-0,08;-0,06]
Gesamt		50	1	2,00	Gesamt		331	55	16,62	0,12 [0,02;0,85]	0,1 [0,01;0,76]	-0,15 [-0,15;-0,14]

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Endpunkt UE mit Schwere ≥ 3 aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	n (%)	Studie	Studienarm	N	n	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	4	8,00	Laguno 2009	PEG2b	86	40	46,51	0,17 [0,07;0,45]	0,1 [0,03;0,3]	-0,39 [-0,39;-0,38]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	4	8,00	Laguno 2009	PEG2a	96	60	62,50	0,13 [0,05;0,33]	0,05 [0,02;0,16]	-0,55 [-0,55;-0,54]
Gesamt		50	4	8,00	Gesamt		182	100	54,95	0,15 [0,06;0,38]	0,07 [0,02;0,21]	-0,47 [-0,48;-0,46]

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	n (%)	Studie	Studienarm	N	n	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	0	0,00	Laguno 2004	PEG + RBV	52	17	32,69	-	-	-0,33 [-0,34;-0,32]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	0	0,00	Laguno 2009	PEG2b	86	7	8,14	-	-	-0,08 [-0,08;-0,08]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	0	0,00	Laguno 2009	PEG2a	96	12	12,50	-	-	-0,13 [-0,13;-0,12]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	0	0,00	Rodriguez-Torres 2012	RBV 1000/1200	275	23	8,36	-	-	-0,08 [-0,08;-0,08]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	0	0,00	Sulkowski 2013a	PR	34	3	8,82	-	-	-0,09 [-0,09;-0,08]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	0	0,00	Sulkowski 2013b	PR	22	0	0,00	-	-	0 [0;0]
Gesamt		50	0	0,00	Gesamt		565	62	10,97	-	-	-0,11 -0,11;-0,11]

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	n (%)	Studie	Studienarm	N	n	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	0	0,00	Rodriguez-Torres 2012	RBV 1000/1200	275	2	0,73	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	0	0,00	Sulkowski 2013a	PR	34	0	0,00	-	-	0 [0;0]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	0	0,00	Sulkowski 2013b	PR	22	0	0,00	-	-	0 [0;0]
Gesamt		50	0	0,00	Gesamt		331	2	0,60	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion (FDC LDV/SOF 12W vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	n (%)	Studie	Studienarm	N	n	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	0	0,00	Laguno 2004	PEG + RBV	52	31	59,62	-	-	-0,6 [-0,61;-0,59]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	0	0,00	Laguno 2009	PEG2b	86	24	27,91	-	-	-0,28 [-0,28;-0,27]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	0	0,00	Laguno 2009	PEG2a	96	27	28,13	-	-	-0,28 [-0,29;-0,28]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	0	0,00	Rodriguez-Torres 2012	RBV 1000/1200	275	89	32,36	-	-	-0,32 [-0,33;-0,32]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	0	0,00	Sulkowski 2013a	PR	34	9	26,47	-	-	-0,26 [-0,28;-0,25]
ERADICATE	LDV/SOF 12W	50	0	0,00	Sulkowski 2013b	PR	22	4	18,18	-	-	-0,18 [-0,2;-0,17]
Gesamt		50	0	0,00	Gesamt		565	184	32,57	-	-	-0,33 [-0,33;-0,32]

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

4.3.2.3.3 Endpunkt Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-122: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ION-1, Part A	Allgemeiner(e) Gesundheitszustand/Lebensqualität anhand des SF-36-Fragebogens (Acute Recall SF-36 Survey): Die mittlere Veränderung des PCS bzw. MCS der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Woche 2, 4, 8, 12 und ggf. 24 nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Baseline) sowie in Woche 4, 12 und 24 nach Therapieende (Follow-Up) im Vergleich zum Therapieende. Krankheitsspezifische Lebensqualität anhand des CLDQ-HV-Fragebogens: Die mittlere Veränderung des CLDQ-HV-Scores der patientenberichteten Lebensqualität in Woche 2, 4, 8, 12 und ggf. 24 nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Baseline) sowie in Woche 4 (ggf. 12 und 24) nach Therapieende (Follow-Up) im Vergleich zum Therapieende. Fatigue anhand des FACIT-F-Instruments: Die mittlere Veränderung des FACIT-F-Total-Scores zur patientenberichteten Fatigue in Woche 2, 4, 8, 12 und ggf. 24 nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Baseline) sowie in Woche 4 (ggf. 12 und 24) nach Therapieende (Follow-Up) im Vergleich zum Therapieende. Arbeitsbezogene und allgemeine Beeinträchtigung der Aktivität anhand des Fragebogens WPAI: Hep C: Die mittlere Veränderung des patientenberichteten „Work Impairments“ bzw. „Activita Impairments“ in Woche 2, 4, 8, 12 und ggf. 24 nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Baseline) sowie in Woche 4 (ggf. 12 und 24) nach Therapieende (Follow-Up) im Vergleich zum Therapieende.
ION-1, Part B	Allgemeiner(e) Gesundheitszustand/Lebensqualität anhand des SF-36-Fragebogens (Standard Recall SF-36 Survey): Die mittlere Veränderung des PCS bzw. MCS der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Woche 2, 4, 8, 12 und ggf. 24 nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Baseline) sowie in Woche 4 (ggf. 12 und 24) nach Therapieende (Follow-Up) im Vergleich zum Therapieende. Krankheitsspezifische Lebensqualität anhand des CLDQ-HV-Fragebogens: Die mittlere Veränderung des CLDQ-HV-Scores der patientenberichteten Lebensqualität in Woche 2, 4, 8, 12 und ggf. 24 nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Baseline) sowie in Woche 4 (ggf. 12 und 24) nach Therapieende (Follow-Up) im Vergleich zum Therapieende. Fatigue anhand des FACIT-F-Instruments: Die mittlere Veränderung des FACIT-F-Total-Scores zur patientenberichteten Fatigue in Woche 2, 4, 8, 12 und ggf. 24 nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Baseline) sowie in Woche 4 (ggf. 12 und 24) nach Therapieende (Follow-Up) im Vergleich zum Therapieende. Arbeitsbezogene und allgemeine Beeinträchtigung der Aktivität anhand des Fragebogens WPAI: Hep C: Die mittlere Veränderung des patientenberichteten „Work Impairments“ bzw. „Activita Impairments“ in Woche 2, 4, 8, 12 und ggf. 24 nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Baseline) sowie in Woche 4 (ggf. 12 und 24) nach Therapieende (Follow-Up) im Vergleich zum Therapieende.
ION-2	Allgemeiner(e) Gesundheitszustand/Lebensqualität anhand des SF-36-Fragebogens: Die mittlere Veränderung des PCS bzw. MCS der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Woche 2, 4, 8, 12 (ggf. 24) nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Baseline) sowie in Woche 4 (ggf. 12 und 24) nach Therapieende (Follow-Up) im Vergleich zum Therapieende. Krankheitsspezifische Lebensqualität anhand des CLDQ-HV-Fragebogens: Die mittlere Veränderung des CLDQ-HV-Scores der patientenberichteten Lebensqualität in Woche 2, 4, 8,

	12 (ggf. 24) nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Baseline) sowie in Woche 4 (ggf. 12 und 24) nach Therapieende (Follow-Up) im Vergleich zum Therapieende. Fatigue anhand des FACIT-F-Instruments: Die mittlere Veränderung des FACIT-F-Total-Scores zur patientenberichteten Fatigue in Woche 2, 4, 8, 12 (ggf. 24) nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Baseline) sowie in Woche 4 (ggf. 12 und 24) nach Therapieende (Follow-Up) im Vergleich zum Therapieende. Arbeitsbezogene und allgemeine Beeinträchtigung der Aktivität anhand des Fragebogens WPAI: Hep C: Die mittlere Veränderung des patientenberichteten „Work Impairments“ bzw. „Activita Impairments“ in Woche 2, 4, 8, 12 (ggf. 24) nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Baseline) sowie in Woche 4 (ggf. 12 und 24) nach Therapieende (Follow-Up) im Vergleich zum Therapieende.
ION-3	Allgemeiner(e) Gesundheitszustand/Lebensqualität anhand des SF-36-Fragebogens: Die mittlere Veränderung des PCS bzw. MCS der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Woche 2, 4, 8 und 12 nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Baseline) sowie in Woche 4 nach Therapieende (Follow-Up) im Vergleich zum Therapieende. Krankheitsspezifische Lebensqualität anhand des CLDQ-HV-Fragebogens: Die mittlere Veränderung des CLDQ-HV-Scores der patientenberichteten Lebensqualität in Woche 2, 4, 8 und 12 nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Baseline) sowie in Woche 4 nach Therapieende (Follow-Up) im Vergleich zum Therapieende. Fatigue anhand des FACIT-F-Instruments: Die mittlere Veränderung des FACIT-F-Total-Scores zur patientenberichteten Fatigue in Woche 2, 4, 8 und 12 nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Baseline) sowie in Woche 4 nach Therapieende (Follow-Up) im Vergleich zum Therapieende. Arbeitsbezogene und allgemeine Beeinträchtigung der Aktivität anhand des Fragebogens WPAI: Hep C: Die mittlere Veränderung des patientenberichteten „Work Impairments“ bzw. „Activita Impairments“ in Woche 2, 4, 8 und 12 nach Behandlungsbeginn im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Baseline) sowie in Woche 4 nach Therapieende (Follow-Up) im Vergleich zum Therapieende.
CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV, FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, MCS: Mental Component Score, PCS: Physical Component Score, WPAI: Hep C: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Hepatitis C	

SF-36

Der SF-36 erfasst acht mit Skalenwerten (0-100) bewerteten Domänen, die sich konzeptuell in die zwei Bereiche körperliche Gesundheit (Physical Component Summary – PCS) und psychische Gesundheit (Mental Component Summary – MCS) einordnen und zusammenfassen lassen: Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden (199). Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Endpunkt der patientenberichteten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die zusammengefassten Scores bzw. Subscores SF-36 PCS und SF-36 MCS dargestellt. Höhere Werte des SF-36 zeigen eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität an.

In der Studie ION-1 wurden 2 Versionen des SF-36 eingesetzt. Bei den Patienten, die im Part A randomisiert wurden, kam der „Acute Recall SF-36 Survey“ zum Einsatz. Die Patienten sollten den Fragebogen zum Behandlungsbeginn (Woche 0, Baseline), in Woche 2, 4, 8, 12 und 24 nach Behandlungsbeginn, sowie in Woche 4, 12 und 24 der Nachbeobachtungsphase

(ab Therapieende) beantworten. Bei Patienten, die im Part B randomisiert wurden, wurde die Lebensqualität mit Hilfe des „Standard Recall SF-36 Survey“ beurteilt. Die Patienten sollten den Fragebogen zum Behandlungsbeginn (Woche 0, Baseline), in Woche 2, 4, 8 und 12 (zusätzlich Woche 24 bei 24-wöchiger Therapie) nach Therapiebeginn, sowie in Woche 4 (sowie Woche 12 und 24 bei 24-wöchiger Therapie) der Nachbeobachtungsphase (ab Therapieende) beantworten.

In der Studie ION-2 sollte der SF-36-Fragebogen zum Behandlungsbeginn (Woche 0, Baseline), in Woche 2, 4, 8, 12 und ggf. 24 nach Behandlungsbeginn, sowie in Woche 4 der Nachbeobachtungsphase (ab Therapieende) beantwortet werden.

In der Studie ION-3 sollte der SF-36-Fragebogen zum Behandlungsbeginn (Woche 0, Baseline), in Woche 2, 4, 8 und 12 nach Behandlungsbeginn, sowie in Woche 4 (sowie Woche 12 und 24 bei 24-wöchiger Therapie) der Nachbeobachtungsphase (ab Therapieende) beantwortet werden.

Im Folgenden werden jeweils die Ergebnisse zu allen genannten Zeitpunkten sowie die Änderung im Vergleich zu Behandlungsbeginn und Therapieende dargestellt.

CLDQ-HCV

Bei dem Instrument Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV (CLDQ-HCV) handelt es sich um ein krankheitsspezifisches gesundheitsbezogenes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Hepatitis C. Der Fragebogen umfasst sechs Subskalen: Erschöpfung, Aktivität, emotionale Funktion, abdominale Symptome, systemische Symptome und Sorgen. Für diese Subskalen werden Mittelwerte berechnet. Zudem wird ein Gesamtmittelwert über alle 29 Items gebildet, die jeweils auf einer Sieben-Punkte-Skala bewertet werden (200).

In der Studie ION-1 sollten die Patienten den Fragebogen zum Behandlungsbeginn (Woche 0, Baseline), in Woche 2, 4, 8 und 12 (zusätzlich Woche 24 bei 24-wöchiger Therapie) nach Behandlungsbeginn, sowie in Woche 4 (sowie Woche 12 und 24 bei 24-wöchiger Therapie) der Nachbeobachtungsphase (ab Therapieende) beantworten.

In der Studie ION-2 sollte der Fragebogen zum Behandlungsbeginn (Woche 0, Baseline), in Woche 2, 4, 8 und 12 (zusätzlich Woche 24 bei 24-wöchiger Therapie) nach Behandlungsbeginn, sowie in Woche 4 (sowie Woche 12 und 24 bei 24-wöchiger Therapie) der Nachbeobachtungsphase (ab Therapieende) beantwortet werden.

In der Studie ION-3 sollte der Fragebogen zum Behandlungsbeginn (Woche 0, Baseline), in Woche 2, 4, 8 und 12 (zusätzlich Woche 24 bei 24-wöchiger Therapie) nach Therapiebeginn, sowie in Woche 4 (sowie Woche 12 und 24 bei 24-wöchiger Therapie) der Nachbeobachtungsphase (ab Therapieende) beantwortet werden.

Im Folgenden werden jeweils die Ergebnisse zu allen genannten Zeitpunkten sowie die Änderung im Vergleich zu Behandlungsbeginn und Therapieende dargestellt.

FACIT-F

Der Fragebogen Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) ist ein validiertes, symptomspezifisches Instrument, mit dem das Symptom „Fatigue“ der Patienten erfasst wird. Dieser Fragebogen besteht aus fünf Subskalen: körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und einer zusätzlichen Skala zu Fatigue. Die Skalenwerte liegen zwischen 0 (am besten) und 4 (am schlechtesten) (201). Höhere Werte stehen also für eine ausgeprägte Symptomatik und somit für eine Verschlechterung der Lebensqualität. In den folgenden Studien werden die Ergebnisse zum Gesamtscore und zum Subscore FACIT-F Trial Outcome Index berichtet. Der Gesamtscore fasst alle fünf Subskalen zusammen, daher werden die Ergebnisse des Gesamtscores dargestellt.

In der Studie ION-1 sollten die Patienten den Fragebogen zum Behandlungsbeginn (Woche 0, Baseline), in Woche 2, 4, 8 und 12 (zusätzlich Woche 24 bei 24-wöchiger Therapie) nach Behandlungsbeginn, sowie in Woche 4 (sowie Woche 12 und 24 bei 24-wöchiger Therapie) der Nachbeobachtungsphase (ab Therapieende) beantworten.

In der Studie ION-2 sollte der Fragebogen zum Behandlungsbeginn (Woche 0, Baseline), in Woche 2, 4, 8 und 12 (zusätzlich Woche 24 bei 24-wöchiger Therapie) nach Behandlungsbeginn, sowie in Woche 4 (sowie Woche 12 und 24 bei 24-wöchiger Therapie) der Nachbeobachtungsphase (ab Therapieende) beantwortet werden.

In der Studie ION-3 sollte der Fragebogen zum Behandlungsbeginn (Woche 0, Baseline), in Woche 2, 4, 8 und 12 nach Therapiebeginn, sowie in Woche 4 der Nachbeobachtungsphase (ab Therapieende) beantwortet werden.

WPAI: Hep C

Zur Erfassung der Arbeitsproduktivität und der normalen täglichen Aktivität bei Patienten mit Hepatitis C, wird der Fragebogen Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, Hepatitis C (WPAI: Hep C) verwendet.

Die Werte des WPAI: Hep C-Scores liegen zwischen 0 (am besten) und 10 (am schlechtesten). Höhere Werte stehen für eine höhere Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und täglichen Aktivitäten durch die Hepatitis C. (202). Es wird die Differenz der Scores zwischen Therapieende (EOT) und dem Ausgangswert dargestellt. In Bezug auf die Lebensqualität ist die Subskala zu Beeinträchtigung der täglichen Aktivität relevant. Höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an.

In der Studie ION-1 sollten die Patienten den Fragebogen zum Behandlungsbeginn (Woche 0, Baseline), in Woche 2, 4, 8 und 12 (zusätzlich Woche 24 bei 24-wöchiger Therapie) nach Behandlungsbeginn, sowie in Woche 4 (sowie Woche 12 und 24 bei 24-wöchiger Therapie) der Nachbeobachtungsphase (ab Therapieende) beantworten.

In der Studie ION-2 sollte der Fragebogen zum Behandlungsbeginn (Woche 0, Baseline), in Woche 2, 4, 8 und 12 (zusätzlich Woche 24 bei 24-wöchiger Therapie) nach Behandlungsbeginn, sowie in Woche 4 (sowie Woche 12 und 24 bei 24-wöchiger Therapie) der Nachbeobachtungsphase (ab Therapieende) beantwortet werden.

In der Studie ION-3 sollte der Fragebogen zum Behandlungsbeginn (Woche 0, Baseline), in Woche 2, 4, 8 und 12 nach Therapiebeginn, sowie in Woche 4 der Nachbeobachtungsphase (ab Therapieende) beantwortet werden.

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.

ION-1

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand verschiedener Instrumente von den Patienten berichtet (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F und WPAI: Hep C) wie im Studienprotokoll vorgesehen. Die Auswertung dieses Endpunktes erfolgte gemäß des vorab erstellten statistischen Analyseplans. Für die Analyse wurden Patienten der FA-Population berücksichtigt, die die Fragebögen ausgefüllt haben. Die Anzahl dieser Patienten ist jeweils geringer als die der Patienten der FA-Population. Die Differenzen ergeben sich aus der Anzahl der Patienten zu den jeweils bewerteten Zeitpunkten (siehe Tabelle 4-123 bis Tabelle 4-130). Sie sind sehr gering und für die Zeitpunkte Ausgangswert und Therapieende zwischen 1 und 11% der Patienten der FA-Population. Lediglich für die Unterkategorie „Work Impairment“ des Instruments WPAI: Hep C liegen die Werte höher – hier haben zwischen 44 und 53% der Patienten der FA-Population den Fragebogen nicht ausgefüllt. Dies ist insofern nachvollziehbar, als die Bewertung dieser Subkategorie nur von Patienten erfolgen sollte, die berufstätig sind. Es liegen keine Angaben vor, wie hoch der Anteil der Berufstätigen ist.

Insgesamt war der Rücklauf außerordentlich hoch, so dass ein Verzerrungspotenzial lediglich aus der offenen Anwendung in der Studie sowie daraus resultiert, dass die Bewertung die subjektive Einschätzung der Patienten widerspiegelt.

ION-2

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand verschiedener Instrumente von den Patienten berichtet (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F und WPAI: Hep C) wie im Studienprotokoll vorgesehen. Die Auswertung dieses Endpunktes erfolgte gemäß des vorab erstellten statistischen Analyseplans. Für die Analyse wurden Patienten der FA-Population berücksichtigt, die die Fragebögen ausgefüllt haben. Die Anzahl dieser Patienten ist jeweils geringer als die der Patienten der FA-Population. Die Differenzen ergeben sich aus der Anzahl der Patienten zu den jeweils bewerteten Zeitpunkten (siehe Tabelle 4-139 bis Tabelle 4-144). Sie sind sehr gering und für die Zeitpunkte Ausgangswert und Therapieende zwischen 1 und 5%

der Patienten der FA-Population. Lediglich für die Unterkategorie „Work Impairment“ des Instruments WPAI: Hep C liegen die Werte höher – hier haben zwischen 34 und 43% der Patienten der FA-Population den Fragebogen nicht ausgefüllt. Dies ist insofern nachvollziehbar, als die Bewertung dieser Subkategorie nur von Patienten erfolgen sollte, die berufstätig sind. Es liegen keine Angaben vor, wie hoch der Anteil der Berufstätigen ist.

Insgesamt war der Rücklauf außerordentlich hoch, so dass ein Verzerrungspotenzial lediglich aus der offenen Anwendung in der Studie sowie daraus resultiert, dass die Bewertung die subjektive Einschätzung der Patienten widerspiegelt.

ION-3

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand verschiedener Instrumente von den Patienten berichtet (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F und WPAI: Hep C) wie im Studienprotokoll vorgesehen. Die Auswertung dieses Endpunktes erfolgte gemäß des vorab erstellten statistischen Analyseplans. Für die Analyse wurden Patienten der FA-Population berücksichtigt, die die Fragebögen ausgefüllt haben. Die Anzahl dieser Patienten ist jeweils geringer als die der Patienten der FA-Population. Die Differenzen ergeben sich aus der Anzahl der Patienten zu den jeweils bewerteten Zeitpunkten (siehe Tabelle 4-151 bis Tabelle 4-156). Sie sind sehr gering und für die Zeitpunkte Ausgangswert und Therapieende zwischen 0 und 3% der Patienten der FA-Population. Lediglich für die Unterkategorie „Work Impairment“ des Instruments WPAI: Hep C liegen die Werte höher – hier haben zwischen 41 und 52% der Patienten der FA-Population den Fragebogen nicht ausgefüllt. Dies ist insofern nachvollziehbar, als die Bewertung dieser Subkategorie nur von Patienten erfolgen sollte, die berufstätig sind. Es liegen keine Angaben vor, wie hoch der Anteil der Berufstätigen ist.

Insgesamt war der Rücklauf außerordentlich hoch, so dass ein Verzerrungspotenzial lediglich aus der offenen Anwendung in der Studie sowie daraus resultiert, dass die Bewertung die subjektive Einschätzung der Patienten widerspiegelt.

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.

Vergleichende Darstellung der Lebensqualität mit den jeweiligen RBV-Armen in den FDC-Studien

Direkt vergleichende Studien mit der FDC LDV/SOF und den Vergleichstherapien liegen nicht vor. Für einen nicht adjustierten ITC sind die vorliegenden Daten zur Lebensqualität nicht geeignet. In den Phase-3-Studien ION-1, ION-2 und ION-3 wurden zulassungskonforme Anwendungen der FDC LDV/SOF allein im randomisierten Design den jeweiligen Therapie-regimen mit zusätzlicher Gabe von RBV gegenübergestellt. Analog den unerwünschten Wirkungen (siehe 4.3.2.3.3.2) ist somit eine direkt vergleichende Darstellung der gesundheitsbe-

zogenen Lebensqualität zumindest gegenüber der Ribavirin-Komponente der Vergleichstherapien möglich. Wie auch für UE gilt, dass die Interpretation der Ergebnisse insofern eingeschränkt ist, als die Anwendung von Ribavirin in einem Therapieregime der Vergleichstherapie (PI/PEG/RBV oder PEG/RBV) in der Regel 48 Wochen dauert, bei den hier dargestellten Studienarmen jedoch nur 8 oder 12 Wochen.

ION-1

In der Studie ION-1 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Part A und B der Studie teilweise mit unterschiedlichen Versionen des Instruments SF-36 beurteilt. Die Ergebnisse werden daher für Part A und B getrennt dargestellt.

Ergebnisse für die Therapiedauer von 12 Wochen

Tabelle 4-123: Studie ION-1 Part A (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Physical Component Score) für die 12-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 12W (N=52)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=52)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
SF-36 PCS					
Werte Studienbeginn	50	49,4 (9,71)	48	51,0 (8,06)	0,57
Werte Woche 2	49	49,5 (10,24)	50	48,5 (9,06)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungs- beginn vs. Baseline	47	0,0 (3,98)	46	-1,9 (5,46)	0,040
Werte Woche 4	50	49,2 (10,31)	51	48,4 (8,91)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	47	-0,1 (4,67)	47	-2,2 (7,23)	0,24
Werte Woche 8	49	50,1 (10,02)	49	50,0 (8,41)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	47	0,8 (5,43)	45	-1,6 (7,30)	0,13
Werte Woche 12	51	50,9 (9,08)	50	49,7 (8,81)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	49	1,7 (6,67)	46	-1,3 (6,21)	0,052

	FDC LDV/SOF 12W (N=52)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=52)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W p-Wert ^a
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
Werte Woche 24	-	-	-	-	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	-	-	-	-	
Werte Therapieende	51	50,9 (9,08)	50	49,7 (8,81)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	49	1,7 (6,67)	46	-1,3 (6,21)	0,052
Werte Follow-Up 4	50	50,8 (9,67)	51	51,2 (9,43)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Baseline	48	1,1 (6,42)	47	-0,2 (6,52)	0,73
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	50	-0,1 (3,61)	50	1,7 (7,76)	
Werte Follow-Up 12	50	51,0 (9,12)	51	50,3 (10,02)	
Änderung Follow-Up 12 vs. Baseline	48	1,3 (4,91)	47	-0,9 (8,18)	0,16
Änderung Follow-Up 12 vs. Therapieende	50	0,0 (3,78)	50	0,9 (7,78)	
Werte Follow-Up 24	50	51,7 (8,88)	51	51,2 (9,07)	
Änderung Follow-Up 24 vs. Baseline	48	2,2 (6,32)	47	0,1 (7,60)	0,59
Änderung Follow-Up 24 vs. Therapieende	50	0,8 (4,60)	50	1,8 (7,87)	
Der Acute-SF-36-Fragebogen (für Patienten im Part A der Studie) betrachtet die jeweils vergangene Woche. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, PCS: Physical Component Score, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Wochen.					

Die Ergebnisse für den Physical Component Score (PCS) für Part A zeigt Tabelle 4-123. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Lebensqualität im The-

rapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+1,7 Therapieende vs. -beginn). 24 Wochen nach Therapieende wird die Lebensqualität geringfügig bewertet als zu Therapieende (+0,8). Im Vergleich zum RBV-Arm ergibt sich ein signifikanter Unterschied nur für den Zeitpunkt 2 Wochen ab Beginn, wo die Lebensqualität im RBV-Arm signifikant schlechter beurteilt wird (-1,9; $p=0,04$) als im Arm mit der FDC allein.

Tabelle 4-124: Studie ION-1 Part A (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Mental Component Score) für die 12-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 12W (N=52)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=52)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
SF-36 MCS					
Werte Studien-beginn	50	48,9 (11,85)	48	50,1 (10,59)	0,66
Werte Woche 2	49	49,9 (9,77)	50	50,7 (11,35)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	47	0,7 (7,51)	46	0,3 (11,53)	0,55
Werte Woche 4	50	51,3 (10,76)	51	50,7 (10,06)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	47	2,5 (9,15)	47	0,5 (8,95)	0,54
Werte Woche 8	49	50,2 (11,12)	49	49,4 (11,70)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	47	1,4 (9,78)	45	-1,4 (9,83)	0,24
Werte Woche 12	51	51,0 (11,50)	50	49,8 (10,82)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	49	2,0 (9,74)	46	-0,6 (9,63)	0,15
Werte Woche 24	-	-	-	-	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	-	-	-	-	
Werte Therapieende	51	51,0 (11,50)	50	49,8 (10,82)	
Änderung Therapieende vs.	49	2,0	46	-0,6	0,15

	FDC LDV/SOF 12W (N=52)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=52)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Baseline		(9,74)		(9,63)	
Werte Follow-Up 4	50	51,5 (10,59)	51	52,8 (9,76)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Baseline	48	2,7 (7,34)	47	2,0 (8,56)	0,51
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	50	0,5 (8,29)	50	2,8 (8,86)	
Werte Follow-Up 12	50	51,9 (11,41)	51	54,1 (9,34)	
Änderung Follow-Up 12 vs. Baseline	48	3,2 (7,69)	47	3,5 (7,68)	0,87
Änderung Follow-Up 12 vs. Therapieende	50	0,9 (11,67)	50	4,2 (10,12)	
Werte Follow-Up 24	50	52,9 (9,53)	51	53,9 (8,98)	
Änderung Follow-Up 24 vs. Baseline	48	4,4 (6,96)	47	3,3 (9,37)	0,37
Änderung Follow-Up 24 vs. Therapieende	50	1,9 (8,62)	50	4,0 (10,13)	
Der Acute-SF-36-Fragebogen (für Patienten im Part A der Studie) betrachtet die jeweils vergangene Woche. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MCS: Mental Component Score, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche					

Die Ergebnisse für den Mental Component Score (MCS) für Part A zeigt Tabelle 4-124. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Lebensqualität im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+2,0 Therapieende vs. -beginn). 24 Wochen nach Therapieende wird die Lebensqualität nochmals besser bewertet als zu Therapieende (+1,9). Im Vergleich zum RBV-Arm ergibt sich für keinen Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied.

Tabelle 4-125: Studie ION-1 Part B (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Physical Component Score) für die 12-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 12W (N=162)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=165)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
SF-36 PCS					
Werte Studienbeginn	152	50,0 (9,84)	154	51,5 (9,18)	0,15
Werte Woche 2	146	50,5 (10,07)	142	51,1 (8,61)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	139	0,6 (5,15)	135	-0,4 (6,13)	0,021
Werte Woche 4	152	50,8 (9,47)	155	50,8 (8,60)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	142	0,4 (5,37)	147	-0,9 (6,56)	0,047
Werte Woche 8	156	50,1 (10,01)	161	50,5 (8,98)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	147	0,1 (6,76)	152	-1,0 (6,51)	0,018
Werte Woche 12	155	50,8 (9,51)	154	50,6 (8,92)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	145	1,0 (6,18)	145	-0,8 (7,27)	0,010
Werte Therapieende	156	50,9 (9,49)	154	50,6 (8,92)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	146	0,9 (6,17)	145	-0,8 (7,27)	0,011
Werte Follow-Up 4	151	51,4 (9,01)	149	52,0 (8,30)	
Änderung Follow- Up 4 vs. Baseline	141	1,5 (6,57)	141	0,8 (7,08)	0,31
Änderung Follow- Up 4 vs. Therapieende	146	0,7 (5,55)	143	1,5 (5,59)	
Der Standard-SF-36-Fragebogen (für Patienten im Part B der Studie) betrachtet die jeweils vergangenen 4 Wochen.					

Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar.

Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden).

Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben.

LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4).

a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test).

FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, PCS: Physical Component Score, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche

Die Ergebnisse für den PCS für Part B zeigt Tabelle 4-125. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Lebensqualität im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+0,9 Therapieende vs. -beginn). Vier Wochen nach Therapieende wird die Lebensqualität nochmals besser bewertet als zu Therapieende (+0,7). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und –ende: Während im Arm mit der FDC allein die Lebensqualität jeweils etwas besser beurteilt wird als zu Therapiebeginn, wird im RBV-Arm die Lebensqualität jeweils schlechter beurteilt.

Tabelle 4-126: Studie ION-1 Part B (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Mental Component Score) für die 12-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 12W (N=162)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=165)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
SF-36 MCS					
Werte Studienbeginn	152	46,5 (12,83)	154	48,5 (11,23)	0,29
Werte Woche 2	146	47,8 (12,08)	142	49,0 (10,78)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	139	0,6 (7,72)	135	0,1 (7,47)	0,85
Werte Woche 4	152	48,0 (12,12)	155	48,2 (11,24)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	142	0,9 (7,74)	147	-0,4 (8,23)	0,43
Werte Woche 8	156	48,4 (11,68)	161	47,0 (12,47)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	147	1,8 (9,49)	152	-1,9 (9,85)	0,003
Werte Woche 12	155	48,2 (11,97)	154	47,1 (12,25)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	145	1,7 (9,57)	145	-1,7 (10,98)	0,020
Werte Therapieende	156	48,3 (11,97)	154	47,1 (12,25)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	146	1,7 (9,54)	145	-1,7 (10,98)	0,019
Werte Follow-Up 4	151	49,5 (11,19)	149	50,4 (9,97)	
Änderung Follow- Up 4 vs. Baseline	141	2,9 (9,36)	141	1,6 (9,24)	0,66
Änderung Follow- Up 4 vs. Therapieende	146	1,4 (6,91)	143	3,1 (7,73)	
Der Standard-SF-36-Fragebogen (für Patienten im Part B der Studie) betrachtet die jeweils vergangenen 4 Wochen. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar.					

Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden).

Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben.

LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4).

a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test).

FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MCS: Mental Component Score, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche

Die Ergebnisse für den MCS für Part B zeigt Tabelle 4-126. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Lebensqualität im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+1,7 Therapieende vs. -beginn). Vier Wochen nach Therapieende wird die Lebensqualität nochmals besser bewertet als zu Therapieende (+1,4). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende: Während im Arm mit der FDC allein die Lebensqualität jeweils etwas besser beurteilt wird als zu Therapiebeginn, wird im RBV-Arm die Lebensqualität zum Ende der Behandlung (Woche 8 und Woche 12) schlechter beurteilt. Zu diesen Zeitpunkten und zum Therapieende unterscheidet sich die Änderung zum Ausgangswert signifikant von den Änderungen unter der FDC allein.

Tabelle 4-127: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (Overall CLDQ-HCV Score) für die 12-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 12W (N=214)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=217)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert^a
Overall CLDQ-HCV Score					
Werte Studienbeginn	210	5,3 (1,23)	213	5,5 (1,07)	0,14
Werte Woche 2	202	5,5 (1,15)	204	5,6 (1,01)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	200	0,2 (0,64)	199	0,1 (0,63)	0,015
Werte Woche 4	209	5,5 (1,18)	212	5,6 (0,97)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	206	0,3 (0,70)	206	0,1 (0,77)	<0,001
Werte Woche 8	207	5,6 (1,15)	212	5,5 (1,09)	

Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	203	0,3 (0,81)	208	0,0 (0,89)	0,001
Werte Woche 12	210	5,6 (1,13)	209	5,6 (1,05)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	206	0,4 (0,86)	204	0,1 (0,90)	0,001
Werte Therapieende	211	5,6 (1,13)	209	5,6 (1,05)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	207	0,4 (0,86)	204	0,1 (0,90)	0,001
Werte Follow-Up 4	206	5,8 (1,05)	205	5,9 (0,93)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Baseline	201	0,5 (0,81)	201	0,4 (0,83)	0,17
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	205	0,1 (0,54)	202	0,3 (0,66)	
Der CLDQ-HCV-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangenen 2 Wochen. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Virus, FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche					

Die Ergebnisse für den Overall CLDQ-HCV in der Studie ION-1 zeigt Tabelle 4-127. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Lebensqualität im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+0,4 Therapieende vs. -beginn). Vier Wochen nach Therapieende wird die Lebensqualität nochmals etwas besser bewertet als zu Therapieende (+0,1). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und –ende: Auch hier verbessert sich im Therapieverlauf die Bewertung der Lebensqualität, doch sind die Änderungen im Vergleich zum Ausgangswert jeweils signifikant geringer als unter der FDC allein.

Tabelle 4-128: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (FACIT-F Total Score) für die 12-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 12W (N=214)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=217)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
FACIT-F Total Score					
Werte Studienbeginn	200	121,0 (28,76)	200	124,6 (25,69)	0,30
Werte Woche 2	184	125,3 (25,81)	178	126,3 (23,46)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	174	3,0 (13,67)	166	-0,2 (13,98)	0,039
Werte Woche 4	194	125,1 (28,18)	183	125,9 (23,58)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	182	4,0 (15,02)	169	-1,3 (17,73)	<0,001
Werte Woche 8	193	126,8 (27,15)	196	125,1 (24,44)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	180	4,6 (18,61)	182	-1,5 (18,60)	0,003
Werte Woche 12	205	127,4 (26,77)	204	122,7 (27,17)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	190	6,9 (19,78)	190	-2,4 (23,46)	<0,001
Werte Therapieende	206	127,6 (26,76)	204	122,7 (27,17)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	191	6,8 (19,74)	190	-2,4 (23,46)	<0,001
Werte Follow-Up 4	201	130,3 (25,52)	196	131,5 (24,76)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Baseline	187	9,0 (16,64)	183	6,1 (20,42)	0,12
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	196	3,0 (12,92)	192	8,4 (17,53)	
Der FACIT-F-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangene Woche.					

FDC LDV/SOF 12W (N=214)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=217)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, SOF: Sofosbuvir. W: Woche				

Die Ergebnisse für den FACIT-F Total Score in der Studie ION-1 zeigt Tabelle 4-128. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Fatigue im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+6,8 Therapieende vs. -beginn). Vier Wochen nach Therapieende wird die Fatigue nochmals etwas besser bewertet als zu Therapieende (+3,0). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende: Hier verschlechtert sich im Therapieverlauf die Bewertung der Fatigue, und es ergeben sich signifikante Unterschiede bei den Änderungen im Vergleich zum Ausgangswert gegenüber der FDC allein.

Tabelle 4-129: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Work Impairment) für die 12-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 12W (N=214)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=217)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
WPAI Work Impairment					
Werte Studien- beginn	106	7,4 (16,75)	113	10,7 (22,24)	0,36
Werte Woche 2	110	10,0 (20,80)	111	16,3 (25,06)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	101	3,2 (18,00)	91	5,8 (16,15)	0,29
Werte Woche 4	99	8,5 (18,31)	112	18,5 (26,84)	
Änderung Woche 4 nach	88	1,9	93	5,3	0,087

Behandlungsbeginn vs. Baseline		(17,49)		(18,29)	
Werte Woche 8	107	10,2 (23,70)	112	15,3 (23,96)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	92	2,5 (20,95)	94	7,8 (21,48)	0,021
Werte Woche 12	100	5,4 (17,32)	118	18,5 (26,79)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	88	-1,4 (19,56)	95	8,2 (24,64)	<0,001
Werte Therapieende	101	5,4 (17,25)	118	18,5 (26,79)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	89	-1,4 (19,45)	95	8,2 (24,64)	<0,001
Werte Follow-Up 4	97	4,7 (16,54)	103	6,7 (14,15)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Baseline	86	-2,0 (20,35)	85	-0,8 (19,69)	0,61
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	85	-1,3 (12,73)	92	-7,6 (20,55)	
Der WPAI-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangene Woche. Ein niedrigerer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment.					

Die Ergebnisse für die Beurteilung der Lebensqualität (WPAI Work Impairment) für die Studie ION-1 zeigt Tabelle 4-129. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (von 7,4 auf 5,4; Änderungswert -1,3). Vier Wochen nach Therapieende wird die Beeinträchtigung bei der Arbeit nochmals als geringer eingestuft (verbesserte Lebensqualität) als zu Therapieende (-1,3). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und –ende: Hier verschlechtert sich im Therapieverlauf die Bewertung der Lebensqualität, die Beeinträchtigung der Aktivität bei der Arbeit steigt während der Behandlung (von 10,7 auf 18,5; Änderungswert 8,2), und es ergeben sich signifikante Unter-

schiede bei den Änderungen ab Woche 8 im Vergleich zum Ausgangswert gegenüber der FDC allein.

Tabelle 4-130: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Activity Impairment) für die 12-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 12W (N=214)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=217)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
WPAI Activity Impairment					
Werte Studienbeginn	207	14,9 (23,79)	208	14,5 (24,39)	0,79
Werte Woche 2	202	17,4 (24,95)	201	18,6 (25,48)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	197	2,8 (20,62)	195	3,5 (19,56)	0,60
Werte Woche 4	202	17,5 (25,86)	209	18,5 (24,58)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	196	1,6 (20,72)	201	4,1 (23,52)	0,13
Werte Woche 8	207	14,7 (24,75)	210	18,4 (25,15)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	201	-0,3 (24,27)	202	4,3 (25,85)	0,012
Werte Woche 12	204	13,8 (24,69)	201	17,9 (24,00)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	197	-2,7 (23,93)	194	3,6 (27,34)	0,001
Werte Therapieende	205	13,7 (24,65)	201	17,9 (24,00)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	198	-2,7 (23,87)	194	3,6 (27,34)	0,001
Werte Follow-Up 4	199	9,0 (19,66)	198	8,1 (15,93)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Baseline	195	-5,5 (22,76)	191	-5,8 (21,13)	0,68

Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	193	-3,4 (17,37)	190	-9,3 (23,30)
Der WPAI-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangene Woche. Ein niedrigerer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment				

Die Ergebnisse für die Beurteilung der Lebensqualität (WPAI Activity Impairment) für die Studie ION-1 zeigt Tabelle 4-130. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (von 14,9 auf 13,7; Änderung -2,7). Vier Wochen nach Therapieende wird die Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität nochmals als geringer eingestuft (verbesserte Lebensqualität) als zu Therapieende (Änderungswert -3,4). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende: Hier verschlechtert sich im Therapieverlauf die Bewertung der Lebensqualität, die Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität steigt während der Behandlung (von 14,5 auf 17,9; Änderungswert 3,6), und es ergeben sich signifikante Unterschiede bei den Änderungen ab Woche 8 im Vergleich zum Ausgangswert gegenüber der FDC allein.

Ergebnisse für die Therapiedauer von 24 Wochen

Tabelle 4-131: Studie ION-1 Part A (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Physical Component Score) für die 24-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 24W (N=52)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=51)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
SF-36 PCS					
Werte Studienbeginn	52	50,3 (8,63)	49	46,8 (10,89)	0,14
Werte Woche 2	51	51,3 (8,19)	49	46,2 (10,88)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungs- beginn vs. Baseline	51	0,8 (6,52)	47	-0,2 (4,56)	0,098

	FDC LDV/SOF 24W (N=52)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=51)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W p-Wert ^a
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
Werte Woche 4	49	50,7 (8,44)	51	46,3 (11,70)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	48	0,2 (6,38)	49	-0,6 (5,81)	0,50
Werte Woche 8	52	51,1 (8,93)	49	46,8 (11,94)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	51	0,8 (8,99)	47	0,3 (6,07)	0,34
Werte Woche 12	50	50,9 (8,39)	51	46,7 (11,82)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	50	0,7 (6,32)	49	0,0 (7,24)	0,70
Werte Woche 24	47	51,8 (9,72)	46	46,8 (11,83)	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	47	1,0 (7,59)	44	0,7 (6,49)	0,53
Werte Therapieende	49	51,6 (9,68)	48	47,0 (11,64)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	49	0,9 (7,48)	46	0,3 (6,56)	0,44
Werte Follow-Up 4	50	52,1 (7,92)	48	47,4 (11,12)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Baseline	50	1,5 (7,35)	46	0,2 (6,65)	0,29
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	48	0,6 (7,63)	45	0,2 (5,45)	
Werte Follow-Up 12	50	51,4 (9,73)	50	48,7 (11,01)	
Änderung Follow-Up 12 vs. Baseline	50	0,8 (7,67)	48	1,7 (7,58)	0,93
Änderung Follow-Up 12 vs. Therapieende	48	-0,2 (7,11)	47	1,3 (6,08)	
Werte Follow-Up 24	51	52,4 (8,43)	50	49,3 (10,61)	

	FDC LDV/SOF 24W (N=52)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=51)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W p-Wert ^a
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
Änderung Follow-Up 24 vs. Baseline	51	2,0 (7,53)	48	2,2 (6,84)	0,88
Änderung Follow-Up 24 vs. Therapieende	49	0,9 (8,12)	47	2,1 (6,58)	
Der Acute-SF-36-Fragebogen (für Patienten im Part A der Studie) betrachtet die jeweils vergangene Woche. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, PCS: Physical Component Score, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche					

Die Ergebnisse für den Physical Component Score (PCS) für Part A zeigt Tabelle 4-131. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Lebensqualität im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+0,9 Therapieende vs. -beginn). 24 Wochen nach Therapieende wird die Lebensqualität geringfügig bewertet als zu Therapieende (+0,9). Im Vergleich zum RBV-Arm ergibt sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied.

Tabelle 4-132: Studie ION-1 Part A (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Mental Component Score) für die 24-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 24W (N=52)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=51)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
SF-36 MCS					
Werte Studien-beginn	52	51,0 (10,83)	49	45,7 (13,37)	0,050
Werte Woche 2	51	50,4 (10,17)	49	48,1 (12,17)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	51	-0,5 (7,62)	47	2,6 (6,77)	0,088
Werte Woche 4	49	51,6 (10,44)	51	47,7 (13,02)	

	FDC LDV/SOF 24W (N=52)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=51)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	48	-0,4 (7,90)	49	2,2 (9,14)	0,34
Werte Woche 8	52	51,3 (11,48)	49	47,3 (13,58)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	51	0,1 (8,98)	47	1,8 (9,97)	0,23
Werte Woche 12	50	49,9 (12,23)	51	46,9 (13,43)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	50	-1,1 (9,97)	49	1,4 (10,37)	0,30
Werte Woche 24	47	50,5 (12,52)	46	47,7 (14,08)	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	47	-0,1 (10,22)	44	2,8 (11,36)	0,38
Werte Therapieende	49	50,2 (12,63)	48	47,6 (13,79)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	49	-0,4 (10,51)	46	2,3 (11,44)	0,51
Werte Follow-Up 4	50	50,6 (13,09)	48	49,7 (12,24)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Baseline	50	-0,3 (9,75)	46	4,0 (12,06)	0,15
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	48	0,4 (7,49)	45	2,5 (9,17)	
Werte Follow-Up 12	50	51,4 (11,50)	50	51,2 (11,73)	
Änderung Follow-Up 12 vs. Baseline	50	0,5 (9,75)	48	5,4 (11,74)	0,061
Änderung Follow-Up 12 vs. Therapieende	48	1,3 (7,96)	47	3,7 (10,65)	
Werte Follow-Up 24	51	51,9 (11,27)	50	53,4 (10,55)	
Änderung Follow-Up 24 vs. Baseline	51	1,0 (10,52)	48	7,4 (9,89)	0,005

	FDC LDV/SOF 24W (N=52)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=51)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Änderung Follow-Up 24 vs. Therapieende	49	1,9 (9,03)	47	6,1 (9,87)	
Der Acute-SF-36-Fragebogen (für Patienten im Part A der Studie) betrachtet die jeweils vergangene Woche. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MCS: Mental Component Score, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche					

Die Ergebnisse für den Mental Component Score (MCS) für Part A zeigt Tabelle 4-132. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verschlechtert sich die Bewertung der Lebensqualität im Therapieverlauf geringfügig im Vergleich zu Behandlungsbeginn (-0,4 Therapieende vs. -beginn). 24 Wochen nach Therapieende wird die Lebensqualität besser bewertet als zu Therapieende (+1,9). Im Vergleich zum RBV-Arm ergibt sich ein signifikanter Unterschied nur für den Ausgangswert, der im Arm mit der FDC allein signifikant besser ist, sowie für den Nachbeobachtungswert in Woche 24 nach Therapieende, wo sich die Lebensqualität im RBV-Arm gegenüber dem Ausgangswert signifikant gebessert hat und auf ähnlichem Niveau liegt, wie für den Arm mit der FDC allein.

Tabelle 4-133: Studie ION-1 Part B (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Physical Component Score) für die 24-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 24W (N=165)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=166)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
SF-36 PCS					
Werte Studien- beginn	157	50,0 (9,79)	157	50,9 (8,37)	0,78
Werte Woche 2	149	50,2 (9,54)	150	50,4 (8,35)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	143	0,3 (5,42)	142	-0,7 (5,15)	0,19

Werte Woche 4	158	51,0 (8,32)	155	50,0 (8,85)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	151	0,8 (6,16)	148	-0,8 (6,86)	0,14
Werte Woche 8	158	51,3 (8,87)	160	49,7 (8,99)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	151	1,2 (6,49)	151	-1,0 (6,35)	0,005
Werte Woche 12	152	51,0 (8,45)	159	50,3 (8,31)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	146	1,1 (6,50)	151	-0,2 (6,63)	0,23
Werte Woche 24	154	52,1 (8,09)	155	50,7 (8,55)	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	146	1,8 (7,64)	148	0,2 (6,75)	0,23
Werte Therapieende	158	51,8 (8,68)	156	50,7 (8,53)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	150	1,5 (8,41)	149	0,1 (6,73)	0,19
Werte Follow-Up 4	159	51,6 (9,12)	159	51,5 (7,84)	
Änderung Follow- Up 4 vs. Baseline	152	1,5 (8,68)	151	1,1 (5,80)	0,95
Änderung Follow- Up 4 vs. Therapieende	153	0,1 (4,33)	152	1,2 (4,82)	
Werte Follow-Up 12	164	51,5 (8,77)	165	52,3 (7,34)	
Änderung Follow- Up 12 vs. Baseline	155	1,4 (8,19)	155	1,8 (7,30)	0,42
Änderung Follow- Up 12 vs. Therapieende	158	0,0 (5,04)	156	1,8 (5,91)	
Werte Follow-Up 24	164	52,2 (8,69)	165	52,6 (7,19)	
Änderung Follow- Up 24 vs. Baseline	155	2,1 (8,71)	156	2,0 (7,18)	0,91
Änderung Follow- Up 24 vs. Therapieende	158	0,8 (5,48)	156	2,1 (6,31)	

Der Standard-SF-36-Fragebogen (für Patienten im Part B der Studie) betrachtet die jeweils vergangenen 4 Wochen.

Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar.

Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden).

Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben.

LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4).

a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test).

FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, PCS: Physical Component Score, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche

Die Ergebnisse für den PCS für Part B zeigt Tabelle 4-133 Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Lebensqualität im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+1,5 Therapieende vs. -beginn). 24 Wochen nach Therapieende wird die Lebensqualität nochmals besser bewertet als zu Therapieende (+0,8). Im Vergleich zum RBV-Arm ergibt sich ein signifikanter Unterschied nur für den Zeitpunkt 8 Wochen nach Therapiebeginn, wo im RBV-Arm die Lebensqualität schlechter beurteilt wird als zu Therapiebeginn.

Tabelle 4-134: Studie ION-1 Part B (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Mental Component Score) für die 24-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 24W (N=165)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=166)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert^a
SF-36 MCS					
Werte Studienbeginn	157	47,4 (11,43)	157	49,6 (11,36)	0,037
Werte Woche 2	149	48,8 (11,70)	150	48,9 (11,23)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	143	1,9 (7,24)	142	-1,0 (7,43)	< 0,001
Werte Woche 4	158	48,7 (11,98)	155	48,6 (11,22)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	151	1,7 (9,50)	148	-0,8 (7,84)	0,004
Werte Woche 8	158	48,6 (11,54)	160	47,2 (12,62)	
Änderung Woche 8 nach	151	1,4	151	-2,0	0,003

Behandlungsbeginn vs. Baseline		(10,93)		(9,17)	
Werte Woche 12	152	49,2 (10,64)	159	46,5 (12,84)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	146	2,2 (9,70)	151	-2,7 (9,80)	< 0,001
Werte Woche 24	154	48,7 (11,98)	155	47,2 (12,22)	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	146	1,8 (10,99)	148	-1,9 (8,87)	< 0,001
Werte Therapieende	158	48,8 (12,02)	156	47,2 (12,23)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	150	1,8 (11,02)	149	-2,0 (8,93)	< 0,001
Werte Follow-Up 4	159	50,2 (11,14)	159	49,4 (11,43)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Baseline	152	3,1 (11,50)	151	0,0 (9,14)	0,036
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	153	1,8 (6,80)	152	2,4 (5,92)	
Werte Follow-Up 12	164	50,6 (10,93)	165	50,1 (11,63)	
Änderung Follow-Up 12 vs. Baseline	155	3,2 (11,31)	155	0,6 (8,86)	0,058
Änderung Follow-Up 12 vs. Therapieende	158	1,9 (7,26)	156	3,2 (8,46)	
Werte Follow-Up 24	164	51,3 (10,07)	165	52,2 (10,04)	
Änderung Follow-Up 24 vs. Baseline	155	3,9 (10,70)	156	2,7 (9,12)	0,40
Änderung Follow-Up 24 vs. Therapieende	158	2,6 (8,59)	156	5,1 (8,51)	
Der Standard-SF-36-Fragebogen (für Patienten im Part B der Studie) betrachtet die jeweils vergangenen 4 Wochen. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4).					

a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test).

FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MCS: Mental Component Score, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche

Die Ergebnisse für den MCS für Part B zeigt Tabelle 4-134. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Lebensqualität im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+1,8 Therapieende vs. -beginn). 24 Wochen nach Therapieende wird die Lebensqualität nochmals besser bewertet als zu Therapieende (+2,6). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und –ende: Während im Arm mit der FDC allein die Lebensqualität jeweils etwas besser beurteilt wird als zu Therapiebeginn, wird im RBV-Arm die Lebensqualität immer schlechter beurteilt. Zu diesen Zeitpunkten und zum Therapieende unterscheidet sich die Änderung zum Ausgangswert signifikant von den Änderungen unter der FDC allein.

Tabelle 4-135: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (Overall CLDQ-HCV Score) für die 24-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 24W (N=217)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=217)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Overall CLDQ-HCV Score					
Werte Studienbeginn	214	5,4 (1,11)	215	5,4 (1,21)	0,80
Werte Woche 2	201	5,6 (1,07)	205	5,6 (1,06)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	199	0,2 (0,57)	203	0,2 (0,65)	0,22
Werte Woche 4	211	5,6 (1,07)	212	5,5 (1,09)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	208	0,3 (0,88)	208	0,1 (0,66)	0,075
Werte Woche 8	212	5,7 (1,04)	213	5,5 (1,13)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	208	0,3 (0,89)	211	0,1 (0,83)	0,012
Werte Woche 12	208	5,7 (1,06)	216	5,5 (1,10)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	205	0,3 (0,88)	213	0,1 (0,79)	0,048
Werte Woche 24	204	5,8 (0,97)	203	5,6 (1,18)	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	201	0,4 (0,93)	201	0,2 (0,99)	0,050
Werte Therapieende	201	5,8 (1,07)	207	5,6 (1,19)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	207	0,4 (0,97)	205	0,2 (1,03)	0,033
Werte Follow-Up 4	208	5,9 (1,03)	208	5,7 (1,04)	
Änderung Follow-	206	0,4	206	0,4	0,64

Up 4 vs. Baseline		(1,00)		(0,91)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	204	0,1 (0,53)	201	0,2 (0,59)	
Werte Follow-Up 12	213	5,9 (1,06)	215	5,9 (0,96)	
Änderung Follow-Up 12 vs. Baseline	210	0,5 (1,01)	209	0,5 (0,97)	0,41
Änderung Follow-Up 12 vs. Therapieende	209	0,1 (0,62)	206	0,4 (0,81)	
Werte Follow-Up 24	214	6,0 (0,92)	215	6,0 (0,89)	
Änderung Follow-Up 24 vs. Baseline	211	0,6 (0,90)	212	0,7 (0,97)	0,15
Änderung Follow-Up 24 vs. Therapieende	210	0,2 (0,65)	206	0,5 (0,84)	
Der CLDQ-HCV-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangenen 2 Wochen. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Virus, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche					

Die Ergebnisse für den Overall CLDQ-HCV in der Studie ION-1 zeigt Tabelle 4-135. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Lebensqualität im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+0,4 Therapieende vs. -beginn). 24 Wochen nach Therapieende wird die Lebensqualität nochmals etwas besser bewertet als zu Therapieende (+0,2). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende: Auch hier verbessert sich im Therapieverlauf die Bewertung der Lebensqualität, doch sind die Änderungen im Vergleich zum Ausgangswert jeweils signifikant geringer als unter der FDC allein.

Tabelle 4-136: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (FACIT-F Total Score) für die 24-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 24W (N=217)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=217)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
FACIT-F Total Score					
Werte Studienbeginn	206	122,1 (27,40)	205	123,4 (27,35)	0,55
Werte Woche 2	192	124,9 (25,55)	191	124,5 (26,98)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	185	1,9 (13,11)	181	0,8 (15,70)	0,23
Werte Woche 4	202	126,6 (25,92)	196	123,6 (27,28)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	193	3,4 (17,94)	185	-0,5 (18,25)	0,018
Werte Woche 8	194	127,8 (26,64)	197	122,4 (28,89)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	187	4,9 (21,69)	182	-0,8 (19,95)	0,001
Werte Woche 12	202	126,9 (25,79)	213	122,2 (27,59)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	194	5,3 (20,67)	203	-1,3 (20,41)	0,002
Werte Woche 24	189	130,2 (27,72)	188	124,8 (29,04)	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	181	7,1 (22,94)	180	1,2 (22,71)	0,012
Werte Therapieende	194	129,8 (27,89)	192	124,3 (29,20)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	186	6,9 (22,82)	183	0,7 (22,77)	0,008
Werte Follow-Up 4	203	131,6 (25,81)	205	129,2 (25,65)	
Änderung Follow-	195	9,8	196	5,8	0,10

	FDC LDV/SOF 24W (N=217)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=217)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Up 4 vs. Baseline		(23,17)		(20,79)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	186	2,7 (13,21)	184	6,6 (14,97)	
Werte Follow-Up 12	211	132,2 (24,83)	214	132,2 (25,08)	
Änderung Follow-Up 12 vs. Baseline	202	10,1 (22,47)	202	8,8 (21,05)	0,98
Änderung Follow-Up 12 vs. Therapieende	193	3,1 (14,05)	190	9,8 (18,82)	
Werte Follow-Up 24	213	133,2 (23,96)	215	135,9 (22,02)	
Änderung Follow-Up 24 vs. Baseline	204	11,2 (21,47)	203	12,6 (20,92)	0,24
Änderung Follow-Up 24 vs. Therapieende	194	4,2 (17,47)	191	13,0 (18,66)	
Der FACIT-F-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangene Woche. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche					

Die Ergebnisse für den FACIT-F Total Score in der Studie ION-1 zeigt Tabelle 4-136. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Fatigue im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+6,9 Therapieende vs. -beginn). 24 Wochen nach Therapieende wird die Fatigue nochmals etwas besser bewertet als zu Therapieende (+4,2). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende: Hier verschlechtert sich im Therapieverlauf die Bewertung der Fatigue, und es ergeben sich signifikante Unterschiede bei den Änderungen im Vergleich zum Ausgangswert gegenüber der FDC allein.

Tabelle 4-137: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Work Impairment) für die 24-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 24W (N=217)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=217)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
WPAI Work Impairment					
Werte Studienbeginn	119	13,1 (23,61)	121	10,1 (21,52)	0,23
Werte Woche 2	106	13,5 (22,58)	117	11,6 (20,21)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	96	-0,5 (18,95)	103	3,0 (18,64)	0,048
Werte Woche 4	123	9,4 (18,40)	113	13,8 (21,29)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	108	-2,6 (21,54)	99	5,1 (17,34)	0,002
Werte Woche 8	109	10,2 (20,21)	113	16,8 (25,50)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	100	-0,6 (21,94)	100	7,8 (21,05)	<0,001
Werte Woche 12	107	11,6 (19,42)	114	14,5 (25,01)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	97	-1,3 (23,75)	101	7,0 (22,50)	0,023
Werte Woche 24	111	7,5 (18,54)	103	13,5 (24,80)	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	99	-5,2 (20,07)	89	4,7 (25,20)	0,002
Werte Therapieende	114	8,6 (20,63)	107	14,8 (25,95)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	101	-3,6 (23,09)	93	6,4 (26,71)	0,001
Werte Follow-Up 4	110	7,2 (18,73)	111	8,2 (18,43)	
Änderung Follow-	99	-3,0	94	-0,5	0,31

Up 4 vs. Baseline		(24,71)		(23,17)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	98	-1,5 (13,21)	92	-5,8 (21,92)	
Werte Follow-Up 12	124	5,6 (13,59)	123	5,8 (17,19)	
Änderung Follow-Up 12 vs. Baseline	106	-6,5 (21,85)	101	-3,8 (19,55)	0,34
Änderung Follow-Up 12 vs. Therapieende	107	-4,4 (16,37)	97	-8,3 (22,69)	
Werte Follow-Up 24	135	6,9 (18,65)	131	3,5 (12,90)	
Änderung Follow-Up 24 vs. Baseline	111	-6,1 (21,54)	104	-5,3 (19,69)	0,89
Änderung Follow-Up 24 vs. Therapieende	110	-3,1 (16,86)	100	-10,9 (24,90)	
Der WPAI-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangene Woche. Ein niedrigerer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment					

Die Ergebnisse für die Beurteilung der Lebensqualität (WPAI Work Impairment) für die Studie ION-1 zeigt Tabelle 4-137. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (von 13,1 auf 8,6; Änderungswert -3,6). 24 Wochen nach Therapieende wird die Beeinträchtigung bei der Arbeit nochmals als geringer eingestuft (verbesserte Lebensqualität) als zu Therapieende (-3,1). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende: Hier verschlechtert sich im Therapieverlauf die Bewertung der Lebensqualität, die Beeinträchtigung der Aktivität bei der Arbeit steigt während der Behandlung (von 10,1 auf 14,1; Änderungswert 6,4), und es ergeben sich signifikante Unterschiede im gesamten Therapieverlauf im Vergleich zum Ausgangswert gegenüber der FDC allein.

Tabelle 4-138: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Activity Impairment) für die 24-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 24W (N=217)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=217)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
WPAI Activity Impairment					
Werte Studienbeginn	211	16,0 (25,84)	210	17,1 (25,86)	0,76
Werte Woche 2	199	16,1 (23,84)	206	17,9 (25,83)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	192	0,5 (22,99)	203	2,1 (18,66)	0,81
Werte Woche 4	213	15,2 (22,60)	208	20,0 (26,49)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	207	-1,5 (21,62)	201	3,5 (21,59)	0,13
Werte Woche 8	210	13,7 (21,91)	203	19,1 (25,46)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	205	-2,2 (23,78)	200	2,0 (25,00)	0,16
Werte Woche 12	202	13,7 (21,54)	211	18,3 (25,18)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	197	-2,7 (22,23)	206	1,9 (23,03)	0,28
Werte Woche 24	200	10,3 (21,36)	198	17,8 (26,65)	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	194	-6,4 (27,19)	193	0,2 (27,12)	0,005
Werte Therapieende	206	10,4 (21,28)	202	18,0 (26,79)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	200	-6,4 (27,19)	197	0,6 (27,57)	0,004
Werte Follow-Up 4	201	8,6 (18,79)	200	11,8 (22,28)	
Änderung Follow-	196	-7,5	195	-4,2	0,41

Up 4 vs. Baseline		(27,51)		(25,96)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	193	-1,7 (18,47)	191	-6,3 (17,81)	
Werte Follow-Up 12	212	8,3 (18,88)	201	8,8 (19,12)	
Änderung Follow-Up 12 vs. Baseline	205	-8,2 (27,57)	204	-7,8 (23,16)	0,83
Änderung Follow-Up 12 vs. Therapieende	204	-2,2 (17,32)	198	-8,7 (22,45)	
Werte Follow-Up 24	214	6,1 (14,68)	212	6,1 (16,95)	
Änderung Follow-Up 24 vs. Baseline	208	-10,0 (24,34)	206	-10,1 (15,95)	0,92
Änderung Follow-Up 24 vs. Therapieende	206	-4,2 (17,11)	199	-11,3 (23,48)	
Der WPAI-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangene Woche. Ein niedrigerer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment.					

Die Ergebnisse für die Beurteilung der Lebensqualität (WPAI Activity Impairment) für die Studie ION-1 zeigt Tabelle 4-138. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (von 16,0 auf 10,4; Änderung -6,4). 24 Wochen nach Therapieende wird die Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität nochmals als geringer eingestuft (verbesserte Lebensqualität) als zu Therapieende (Änderungswert -4,2). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede nur für die Änderung bei Therapieende im Vergleich zum Ausgangswert (von 17,1 auf 18,0; Änderungswert 0,6).

ION-2Ergebnisse für die Therapie von 12 Wochen

Tabelle 4-139: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Physical Component Score) für die 12-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 12W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=111)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
SF-36 PCS					
Werte Studien- beginn	106	47,7 (9,73)	109	49,0 (9,01)	0,32
Werte Woche 2	105	48,5 (9,34)	104	49,4 (8,72)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	102	0,9 (5,12)	102	0,5 (5,37)	0,22
Werte Woche 4	107	48,9 (9,32)	109	49,0 (8,86)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	105	0,9 (5,34)	108	-0,1 (5,67)	0,065
Werte Woche 8	108	48,7 (9,53)	109	48,3 (9,16)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	105	1,0 (5,70)	107	-0,6 (7,03)	0,020
Werte Woche 12	108	50,1 (8,91)	110	48,8 (8,77)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	105	2,5 (5,45)	109	-0,2 (6,78)	<0,001
Werte Woche 24	-	-	-	-	-
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	-	-	-	-	-
Werte Therapieende	108	50,1 (8,91)	110	48,8 (8,77)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	105	2,5 (5,45)	109	-0,2 (6,78)	<0,001
Werte Follow-Up 4	104	50,5	107	50,4	

	FDC LDV/SOF 12W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=111)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
		(8,55)		(8,99)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Baseline	101	2,7 (5,04)	105	1,6 (6,30)	0,031
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	103	0,6 (3,61)	106	1,8 (5,61)	
Der Standard-SF-36-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangenen 4 Wochen. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, PCS: Physical Component Score, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche					

Die Ergebnisse für den PCS für die Studie ION-2 zeigt Tabelle 4-139. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Lebensqualität im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+2,5 Therapieende vs. -beginn). Vier Wochen nach Therapieende wird die Lebensqualität nochmals besser bewertet als zu Therapieende (+0,6). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende: Während im Arm mit der FDC allein die Lebensqualität jeweils etwas besser beurteilt wird als zu Therapiebeginn, wird im RBV-Arm die Lebensqualität zum Ende der Behandlung (Woche 8 und Woche 12) schlechter beurteilt. Zu diesen Zeitpunkten und zum Therapieende unterscheidet sich die Änderung zum Behandlungsbeginn signifikant von den Änderungen unter der FDC allein.

Tabelle 4-140: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Mental Component Score) für die 12-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 12W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=111)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
SF-36 MCS					
Werte Studienbeginn	106	49,3 (10,98)	109	50,2 (10,91)	0,52
Werte Woche 2	105	50,6	104	50,0	

	FDC LDV/SOF 12W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=111)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
		(10,79)		(10,57)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	102	1,2 (5,53)	102	-0,1 (7,20)	0,24
Werte Woche 4	107	51,0 (9,96)	109	49,7 (10,27)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	105	1,5 (6,65)	108	-0,4 (7,33)	0,047
Werte Woche 8	108	52,0 (9,62)	109	49,9 (11,33)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	105	2,6 (6,60)	107	-0,2 (8,79)	0,004
Werte Woche 12	108	51,2 (10,50)	110	49,0 (11,41)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	105	1,8 (6,92)	109	-1,2 (9,43)	0,010
Werte Woche 24	-	-	-	-	-
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	-	-	-	-	-
Werte Therapieende	108	51,2 (10,50)	110	49,0 (11,41)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	105	1,8 (6,92)	109	-1,2 (9,43)	0,010
Werte Follow-Up 4	104	51,6 (10,56)	107	52,0 (10,05)	
Änderung Follow- Up 4 vs. Baseline	101	2,0 (7,57)	105	1,6 (9,01)	0,71
Änderung Follow- Up 4 vs. Therapieende	103	-0,1 (5,34)	106	2,9 (6,73)	
Der Standard-SF-36-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangenen 4 Wochen. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folg- ten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wur- den).					

FDC LDV/SOF 12W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=111)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MCS: Mental Component Score, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche				

Die Ergebnisse für den MCS für die Studie ION-2 zeigt Tabelle 4-140. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Lebensqualität im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+1,8 Therapieende vs. -beginn). Vier Wochen nach Therapieende wird die Lebensqualität geringfügig schlechter bewertet als zu Therapieende (-0,1). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende: Während im Arm mit der FDC allein die Lebensqualität jeweils etwas besser beurteilt wird als zu Therapiebeginn, wird im RBV-Arm die Lebensqualität ab Woche 4 schlechter beurteilt. Zu diesem und den nachfolgenden Zeitpunkten bis Therapieende unterscheidet sich die Änderung zum Behandlungsbeginn signifikant von den Änderungen unter der FDC allein.

Tabelle 4-141: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (Overall CLDQ-HCV Score) für die 12-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 12W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=111)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Overall CLDQ-HCV Score					
Werte Studienbeginn	108	5,2 (1,13)	110	5,4 (1,17)	0,37
Werte Woche 2	107	5,5 (1,06)	105	5,5 (1,01)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	106	0,2 (0,55)	104	0,2 (0,61)	0,75
Werte Woche 4	108	5,5 (0,99)	110	5,5 (1,03)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	107	0,2 (0,67)	110	0,2 (0,66)	0,70

	FDC LDV/SOF 12W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=111)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Werte Woche 8	108	5,5 (1,03)	111	5,5 (1,03)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	107	0,3 (0,73)	110	0,2 (0,85)	0,20
Werte Woche 12	108	5,6 (0,98)	110	5,5 (1,07)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	107	0,4 (0,75)	110	0,1 (0,97)	0,019
Werte Woche 24	-	-	-	-	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	-	-	-	-	-
Werte Therapieende	108	5,6 (0,98)	110	5,5 (1,07)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	107	0,4 (0,75)	110	0,1 (0,97)	0,019
Werte Follow-Up 4	107	5,7 (1,03)	109	5,8 (0,96)	
Änderung Follow- Up 4 vs. Baseline	106	0,4 (0,75)	108	0,5 (0,89)	0,71
Änderung Follow- Up 4 vs. Therapieende	106	0,0 (0,37)	108	0,3 (0,64)	
Der CLDQ-HCV-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangenen 2 Wochen. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Virus, FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche					

Die Ergebnisse für den Overall CLDQ-HCV in der Studie ION-2 zeigt Tabelle 4-141. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Lebensqualität im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+0,4 Therapieende vs. -beginn). Vier Wochen nach Therapieende wird die Lebensqualität genauso gut bewertet wie zum Therapieende (0,0). Im Vergleich zum RBV-Arm ergibt sich ein signifikanter Unterschied für den Unterschied zwischen Behandlungsbeginn und -ende: Die Änderung ist signifikant geringer als unter der FDC allein, die Lebensqualität bessert sich also signifikant weniger.

Tabelle 4-142: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (FACIT-F Total Score) für die 12-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 12W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=111)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
FACIT-F Total Score					
Werte Studienbeginn	105	121,3 (26,86)	109	123,8 (27,51)	0,39
Werte Woche 2	106	124,3 (26,43)	104	124,4 (25,65)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	103	3,2 (13,14)	103	0,5 (14,21)	0,13
Werte Woche 4	107	124,7 (25,79)	109	123,5 (24,60)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	104	3,2 (15,72)	108	-0,2 (16,50)	0,043
Werte Woche 8	108	126,3 (26,44)	108	122,0 (25,89)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	104	5,4 (14,10)	106	-2,0 (22,08)	<0,001
Werte Woche 12	104	127,9 (25,26)	110	123,1 (26,81)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	100	7,3 (14,76)	109	-0,9 (23,60)	<0,001
Werte Woche 24	-	-	-	-	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	-	-	-	-	-

	FDC LDV/SOF 12W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=111)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert^a
Werte Therapieende	104	127,9 (25,26)	110	123,1 (26,81)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	100	7,3 (14,76)	109	-0,9 (23,60)	<0,001
Werte Follow-Up 4	104	131,4 (25,62)	108	131,4 (23,94)	
Änderung Follow- Up 4 vs. Baseline	100	9,5 (15,76)	106	8,1 (19,32)	0,24
Änderung Follow- Up 4 vs. Therapieende	100	2,3 (9,05)	107	9,4 (18,46)	
Der FACIT-F-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangene Woche. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche					

Die Ergebnisse für den FACIT-F Total Score in der Studie ION-2 zeigt Tabelle 4-142. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Fatigue im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+7,3 Therapieende vs. -beginn). Vier Wochen nach Therapieende wird die Fatigue nochmals etwas besser bewertet als zu Therapieende (+2,3). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende: Hier verschlechtert sich im Therapieverlauf die Bewertung der Fatigue, und es ergeben sich signifikante Unterschiede bei den Änderungen ab Woche 4 im Vergleich zum Ausgangswert gegenüber der FDC allein.

Tabelle 4-143: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Work Impairment) für die 12-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 12W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=111)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
WPAI Work Impairment					
Werte Studienbeginn	72	10,7 (18,54)	68	14,7 (23,26)	0,34
Werte Woche 2	71	13,6 (21,10)	66	16,1 (25,42)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	65	0,5 (15,35)	59	2,2 (21,37)	0,95
Werte Woche 4	71	13,7 (21,64)	64	17,3 (26,96)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	65	0,7 (15,53)	57	2,7 (23,92)	0,36
Werte Woche 8	73	10,7 (17,11)	64	14,8 (24,07)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	67	-1,3 (17,15)	55	2,6 (20,62)	0,25
Werte Woche 12	70	9,2 (17,79)	67	17,3 (28,37)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	62	1,1 (18,14)	59	3,3 (24,05)	0,64
Werte Woche 24	-	-	-	-	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	-	-	-	-	-
Werte Therapieende	70	9,2 (17,79)	67	17,3 (28,37)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	62	1,1 (18,14)	59	3,3 (24,05)	0,64
Werte Follow-Up 4	72	8,6 (16,98)	68	8,5 (19,54)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Baseline	63	-2,9 (18,53)	58	-7,7 (22,40)	0,046

	FDC LDV/SOF 12W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=111)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	65	-2,3 (16,07)	58	-11,6 (23,65)	
Der WPAI-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangene Woche. Ein niedrigerer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment.					

Die Ergebnisse für die Beurteilung der Lebensqualität (WPAI Work Impairment) für die Studie ION-2 zeigt Tabelle 4-143. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn zwar im Mittelwert (von 10,7 auf 9,2), der Änderungswert (1,1) zeigt jedoch eine Verschlechterung an. Vier Wochen nach Therapieende wird die Beeinträchtigung bei der Arbeit als geringer eingestuft (verbesserte Lebensqualität) als zu Therapieende (-2,3). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich keine signifikanten Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende; numerisch ist die Zunahme der Beeinträchtigung der Aktivität bei der Arbeit jedoch höher. Nach Therapieende nimmt im RBV-Arm die Beeinträchtigung bei der Arbeit daher deutlicher ab, so dass der Änderungswert sich signifikant von dem im Arm mit der FDC allein unterscheidet.

Tabelle 4-144: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Activity Impairment) für die 12-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 12W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=111)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
WPAI Activity Impairment					
Werte Studienbeginn	107	19,5 (27,24)	108	15,7 (24,77)	0,27
Werte Woche 2	104	16,9 (25,35)	105	16,9 (25,43)	

	FDC LDV/SOF 12W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=111)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	102	-2,8 (17,65)	102	0,6 (18,34)	0,32
Werte Woche 4	107	17,1 (23,91)	107	17,8 (24,12)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	105	-1,8 (16,16)	106	2,0 (21,88)	0,14
Werte Woche 8	107	17,0 (24,19)	111	19,6 (26,14)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	105	-2,6 (16,87)	108	3,3 (26,65)	0,029
Werte Woche 12	107	13,5 (21,77)	110	17,6 (25,05)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	105	-5,5 (17,76)	108	1,7 (28,56)	0,045
Werte Woche 24	-	-	-	-	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	-	-	-	-	-
Werte Therapieende	107	13,5 (21,77)	110	17,6 (25,05)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	105	-5,5 (17,76)	108	1,7 (28,56)	0,045
Werte Follow-Up 4	107	12,8 (22,65)	107	7,3 (13,71)	
Änderung Follow- Up 4 vs. Baseline	105	-6,6 (20,33)	104	-8,9 (20,94)	0,68
Änderung Follow- Up 4 vs. Therapieende	105	-0,9 (12,26)	106	-10,8 (21,39)	
Der WPAI-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangene Woche. Ein niedrigerer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben.					

FDC LDV/SOF 12W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 12W (N=111)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment				

Die Ergebnisse für die Beurteilung der Lebensqualität (WPAI Activity Impairment) für die Studie ION-2 zeigt Tabelle 4-144. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (von 19,5 auf 13,5; Änderungswert -5,5). Vier Wochen nach Therapieende wird die Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität nochmals als geringer eingestuft (verbesserte Lebensqualität) als zu Therapieende (Änderungswert -0,9). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende: Hier verschlechtert sich im Therapieverlauf die Bewertung der Lebensqualität, die Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität steigt während der Behandlung (von 15,7 auf 17,6; Änderungswert 1,7), und es ergeben sich signifikante Unterschiede bei den Änderungen ab Woche 8 im Vergleich zum Ausgangswert gegenüber der FDC allein.

Ergebnisse für die Therapie von 24 Wochen

Tabelle 4-145: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Physical Component Score) für die 24-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 24W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=111)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
SF-36 PCS					
Werte Studienbeginn	104	48,2 (8,95)	109	49,3 (9,69)	0,26
Werte Woche 2	105	48,5 (9,41)	102	47,6 (10,05)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	101	0,4 (4,50)	100	-1,5 (5,87)	0,005
Werte Woche 4	106	48,4 (9,32)	107	48,4 (9,91)	
Änderung Woche 4 nach	102	0,4 (5,29)	105	-1,0 (5,94)	0,053

	FDC LDV/SOF 24W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=111)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Behandlungsbeginn vs. Baseline					
Werte Woche 8	109	49,3 (8,75)	110	48,0 (9,99)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	104	1,4 (4,69)	108	-1,2 (5,99)	0,002
Werte Woche 12	108	49,3 (9,67)	108	48,2 (10,47)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	103	1,2 (5,51)	106	-1,0 (6,80)	0,012
Werte Woche 24	107	49,9 (8,31)	107	48,8 (9,16)	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	102	2,0 (5,94)	105	-0,5 (6,66)	0,010
Werte Therapieende	107	49,9 (8,31)	108	48,7 (9,17)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	102	2,0 (5,94)	106	-0,6 (6,72)	0,007
Werte Follow-Up 4	107	49,9 (9,11)	111	49,7 (9,44)	
Änderung Follow- Up 4 vs. Baseline	102	2,0 (6,52)	109	0,4 (6,70)	0,070
Änderung Follow- Up 4 vs. Therapieende	106	0,0 (4,69)	108	1,1 (4,92)	
Werte Follow-Up 12	109	50,5 (8,10)	111	50,1 (9,85)	
Änderung Follow- Up 12 vs. Baseline	104	2,5 (5,78)	109	0,8 (6,24)	0,11
Änderung Follow- Up 12 vs. Therapieende	107	0,4 (4,92)	108	1,4 (5,32)	
Werte Follow-Up 24	109	50,9 (8,77)	111	50,6 (9,36)	
Änderung Follow- Up 24 vs. Baseline	104	2,9 (6,47)	109	1,3 (6,86)	0,13
Änderung Follow-	107	0,9	108	2,0	

	FDC LDV/SOF 24W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=111)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Up 24 vs. Therapieende		(5,37)		(6,17)	
Der Standard-SF-36-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangenen 4 Wochen. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, PCS: Physical Component Score, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, SOF: W: Woche					

Die Ergebnisse für den PCS für die Studie ION-2 zeigt Tabelle 4-145. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Lebensqualität im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+2,0 Therapieende vs. -beginn). 24 Wochen nach Therapieende wird die Lebensqualität nochmals besser bewertet als zu Therapieende (+0,9). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende: Während im Arm mit der FDC allein die Lebensqualität jeweils etwas besser beurteilt wird als zu Therapiebeginn, wird im RBV-Arm die Lebensqualität zum Ende der Behandlung (alle Zeitpunkte) schlechter beurteilt. Zu diesen Zeitpunkten und zum Therapieende unterscheidet sich die Änderung zum Behandlungsbeginn signifikant von den Änderungen unter der FDC allein.

Tabelle 4-146: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Mental Component Score) für die 24-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 24W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=111)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
SF-36 MCS					
Werte Studien- beginn	104	50,4 (11,08)	109	50,6 (10,34)	0,96
Werte Woche 2	105	51,4 (9,55)	102	51,4 (10,38)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	101	0,8 (6,54)	100	0,4 (7,23)	0,89

	FDC LDV/SOF 24W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=111)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Werte Woche 4	105	51,2 (10,48)	107	49,7 (10,66)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	102	1,0 (6,78)	105	-1,0 (8,28)	0,064
Werte Woche 8	109	51,7 (10,36)	110	50,1 (10,38)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	104	1,4 (7,06)	108	-0,5 (9,41)	0,069
Werte Woche 12	108	51,5 (11,11)	108	48,7 (11,19)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	103	1,1 (7,80)	106	-2,2 (10,13)	0,020
Werte Woche 24	107	52,0 (10,64)	107	48,0 (12,15)	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	102	1,7 (10,19)	105	-3,0 (10,46)	0,002
Werte Therapieende	107	52,0 (10,64)	108	47,7 (12,46)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	102	1,7 (10,19)	106	-3,0 (10,42)	0,001
Werte Follow-Up 4	107	52,6 (10,08)	111	50,0 (11,67)	
Änderung Follow- Up 4 vs. Baseline	102	2,3 (8,31)	109	-0,7 (8,64)	0,007
Änderung Follow- Up 4 vs. Therapieende	106	0,6 (6,42)	108	2,4 (7,26)	
Werte Follow-Up 12	109	52,2 (10,37)	111	52,4 (10,23)	
Änderung Follow- Up 12 vs. Baseline	104	2,3 (9,30)	109	1,8 (7,62)	0,77
Änderung Follow- Up 12 vs. Therapieende	107	0,1 (7,77)	108	4,7 (8,48)	
Werte Follow-Up 24	109	52,9 (9,71)	111	52,7 (10,52)	

	FDC LDV/SOF 24W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=111)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Änderung Follow-Up 24 vs. Baseline	104	2,7 (9,01)	109	2,2 (8,61)	0,95
Änderung Follow-Up 24 vs. Therapieende	107	0,8 (6,22)	108	5,0 (8,40)	
Der Standard-SF-36-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangenen 4 Wochen. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MCS: Mental Component Score, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche					

Die Ergebnisse für den MCS für die Studie ION-2 zeigt Tabelle 4-146. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Lebensqualität im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+1,7 Therapieende vs. -beginn). 24 Wochen nach Therapieende wird die Lebensqualität nochmals etwas besser bewertet als zu Therapieende (0,8). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende: Während im Arm mit der FDC allein die Lebensqualität jeweils etwas besser beurteilt wird als zu Therapiebeginn, wird im RBV-Arm die Lebensqualität ab Woche 12 signifikant schlechter beurteilt.

Tabelle 4-147: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (Overall CLDQ-HCV Score) für die 24-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 24W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=111)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Overall CLDQ-HCV Score					
Werte Studienbeginn	106	5,4 (1,12)	110	5,5 (1,05)	0,60
Werte Woche 2	105	5,5 (1,08)	105	5,5 (1,75)	
Änderung Woche 2 nach	102	0,2	104	0,1	0,21

	FDC LDV/SOF 24W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=111)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Behandlungsbeginn vs. Baseline		(0,52)		(0,57)	
Werte Woche 4	106	5,6 (1,06)	108	5,5 (1,18)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	104	0,2 (0,53)	107	0,0 (0,61)	0,014
Werte Woche 8	109	5,7 (1,03)	110	5,5 (1,07)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	106	0,3 (0,61)	109	0,1 (0,72)	< 0,001
Werte Woche 12	108	5,7 (1,07)	109	5,5 (1,11)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	105	0,3 (0,70)	108	0,0 (0,82)	0,001
Werte Woche 24	107	5,8 (1,05)	109	5,5 (1,10)	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	104	0,4 (0,75)	108	0,0 (0,82)	< 0,001
Werte Therapieende	107	5,8 (1,05)	110	5,5 (1,14)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	104	0,4 (0,75)	109	0,0 (0,82)	< 0,001
Werte Follow-Up 4	107	5,9 (1,03)	111	5,7 (1,09)	
Änderung Follow- Up 4 vs. Baseline	104	0,5 (0,77)	110	0,2 (0,77)	0,002
Änderung Follow- Up 4 vs. Therapieende	106	0,1 (0,41)	110	0,2 (0,59)	
Werte Follow-Up 12	109	5,8 (1,01)	111	5,8 (1,15)	
Änderung Follow- Up 12 vs. Baseline	106	0,5 (0,84)	110	0,3 (0,79)	0,22
Änderung Follow- Up 12 vs. Therapieende	107	0,1 (0,57)	110	0,3 (0,71)	

	FDC LDV/SOF 24W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=111)		FDC LDV/SOF 12W vs. FDC LDV/SOF + RBV 12W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Werte Follow-Up 24	109	5,9 (0,98)	111	6,0 (1,03)	
Änderung Follow- Up 24 vs. Baseline	106	0,6 (0,81)	110	0,5 (0,77)	0,54
Änderung Follow- Up 24 vs. Therapieende	107	0,2 (0,56)	110	0,5 (0,71)	
Der CLDQ-HCV-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangenen 2 Wochen. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Virus, FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, SOF: Sofosbuvir. W:Woche					

Die Ergebnisse für den Overall CLDQ-HCV in der Studie ION-2 zeigt Tabelle 4-147. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Lebensqualität im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+0,75 Therapieende vs. -beginn). 24 Wochen nach Therapieende wird die Lebensqualität nochmals etwas besser bewertet wie zum Therapieende (0,2). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für ab Woche 4 nach Behandlungsbeginn: Bis zum Behandlungsende bessert sich die Lebensqualität in diesem Arm jeweils geringer als im Arm mit der FDC LDV/SOF allein.

Tabelle 4-148: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (FACIT-F Total Score) für die 24-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 24W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=111)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
FACIT-F Total Score					
Werte Studien- beginn	105	122,8 (26,16)	106	123,5 (26,07)	0,84
Werte Woche 2	104	127,2 (23,13)	105	123,4 (27,31)	

	FDC LDV/SOF 24W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=111)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	101	4,1 (14,05)	100	-0,1 (16,01)	0,19
Werte Woche 4	104	128,5 (23,91)	108	123,4 (27,44)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	102	5,4 (15,02)	103	-0,9 (19,07)	0,019
Werte Woche 8	108	129,3 (22,92)	107	122,6 (27,12)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	104	7,0 (15,80)	103	-1,2 (23,12)	0,002
Werte Woche 12	106	130,7 (25,13)	107	122,2 (27,72)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	102	7,3 (17,10)	102	-2,0 (22,80)	< 0,001
Werte Woche 24	107	131,3 (25,59)	109	121,8 (27,70)	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	103	8,4 (19,45)	104	-1,9 (23,57)	< 0,001
Werte Therapieende	107	131,3 (25,59)	110	121,0 (28,71)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	103	8,4 (19,45)	105	-2,3 (23,79)	< 0,001
Werte Follow-Up 4	106	134,0 (24,25)	109	129,2 (26,79)	
Änderung Follow- Up 4 vs. Baseline	102	12,0 (19,47)	104	6,1 (21,84)	0,015
Änderung Follow- Up 4 vs. Therapieende	105	2,9 (11,54)	108	8,2 (16,09)	
Werte Follow-Up 12	109	134,3 (23,15)	111	132,3 (25,99)	
Änderung Follow- Up 12 vs. Baseline	105	11,4 (19,35)	106	8,6 (21,24)	0,33
Änderung Follow-	107	2,7	110	11,1	

	FDC LDV/SOF 24W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=111)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Up 12 vs. Therapieende		(14,90)		(16,78)	
Werte Follow-Up 24	109	135,2 (23,78)	111	134,1 (23,88)	
Änderung Follow- Up 24 vs. Baseline	105	12,0 (19,19)	106	10,8 (20,63)	0,66
Änderung Follow- Up 24 vs. Therapieende	107	3,7 (15,01)	110	12,9 (18,16)	
Der FACIT-F-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangene Woche. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche					

Die Ergebnisse für den FACIT-F Total Score in der Studie ION-2 zeigt Tabelle 4-148. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Fatigue im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+8,4 Therapieende vs. -beginn). 24 Wochen nach Therapieende wird die Fatigue nochmals etwas besser bewertet als zu Therapieende (+3,7). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn ab Woche 4 bis zum Therapieende: Im RBV-Arm verschlechtert sich im Therapieverlauf die Bewertung der Fatigue.

Tabelle 4-149: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Work Impairment) für die 24-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 24W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=111)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
WPAI Work Impairment					
Werte Studien- beginn	68	11,8 (21,04)	63	14,6 (23,26)	0,57

	FDC LDV/SOF 24W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=111)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Werte Woche 2	67	10,4 (20,29)	58	13,7 (23,98)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	61	-3,0 (15,92)	52	0,1 (23,46)	0,32
Werte Woche 4	71	12,6 (19,60)	63	12,3 (21,82)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	62	-0,4 (19,89)	58	-0,3 (17,89)	0,68
Werte Woche 8	72	9,8 (17,18)	68	13,1 (21,40)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	60	-2,8 (17,33)	59	1,3 (22,65)	0,078
Werte Woche 12	71	11,4 (20,57)	66	16,7 (25,35)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	62	-1,4 (22,45)	56	1,8 (19,71)	0,22
Werte Woche 24	65	9,1 (20,02)	63	15,6 (24,81)	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	57	-5,0 (24,32)	53	3,4 (20,22)	0,010
Werte Therapieende	65	9,1 (20,02)	63	15,6 (24,81)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	57	-5,0 (24,32)	53	3,4 (20,22)	0,010
Werte Follow-Up 4	72	7,0 (16,68)	68	6,5 (14,61)	
Änderung Follow- Up 4 vs. Baseline	61	-5,5 (21,07)	55	-8,1 (18,88)	0,88
Änderung Follow- Up 4 vs. Therapieende	61	-1,4 (10,49)	62	-9,3 (20,57)	
Werte Follow-Up 12	76	5,5 (15,89)	73	4,1 (10,29)	

	FDC LDV/SOF 24W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=111)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Änderung Follow-Up 12 vs. Baseline	65	-6,7 (22,85)	59	-9,7 (18,80)	0,64
Änderung Follow-Up 12 vs. Therapieende	65	-2,9 (16,99)	63	-11,3 (21,26)	
Werte Follow-Up 24	77	5,9 (17,52)	75	5,1 (14,57)	
Änderung Follow-Up 24 vs. Baseline	65	-6,0 (20,72)	59	-9,1 (17,66)	0,42
Änderung Follow-Up 24 vs. Therapieende	65	-2,3 (22,66)	63	-11,1 (19,92)	
Der WPAI-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangene Woche. Ein niedrigerer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Wochen, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment					

Die Ergebnisse für die Beurteilung der Lebensqualität (WPAI Work Impairment) für die Studie ION-2 zeigt Tabelle 4-149. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (von 11,8 auf 9,1 Therapieende vs. -beginn), Änderungswert -5,0). 24 Wochen nach Therapieende wird die Beeinträchtigung bei der Arbeit nochmals geringer eingestuft (verbesserte Lebensqualität) als zu Therapieende (-2,3). Im Vergleich zum RBV-Arm ergibt sich ein signifikanter Unterschied für die Änderung zwischen Behandlungsbeginn und -ende, denn im RBV-Arm zeigt der Änderungswert bei Therapieende eine höhere Beeinträchtigung der Aktivität bei der Arbeit an als zu Behandlungsbeginn.

Tabelle 4-150: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Activity Impairment) für die 24-wöchige Therapie

	FDC LDV/SOF 24W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=111)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
WPAI Activity Impairment					
Werte Studienbeginn	106	16,9 (26,09)	109	19,6 (26,00)	0,31
Werte Woche 2	102	14,3 (20,99)	104	18,8 (23,66)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	100	-3,2 (17,11)	103	-1,3 (22,74)	0,82
Werte Woche 4	104	15,6 (23,68)	107	19,4 (26,20)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	102	-1,3 (21,60)	105	0,7 (23,87)	0,31
Werte Woche 8	107	12,0 (17,72)	109	21,6 (25,97)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	104	-6,3 (22,61)	107	2,5 (25,33)	0,004
Werte Woche 12	107	13,0 (20,66)	108	19,8 (24,65)	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	104	-4,3 (20,52)	106	0,2 (23,70)	0,027
Werte Woche 24	106	10,5 (19,39)	107	17,9 (25,22)	
Änderung Woche 24 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	103	-7,2 (24,47)	105	-0,8 (27,09)	0,038
Werte Therapieende	106	10,5 (19,39)	108	18,6 (26,31)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	103	-7,2 (24,47)	106	-0,8 (26,96)	0,038
Werte Follow-Up 4	108	7,9 (17,08)	109	13,5 (23,07)	
Änderung Follow-	105	-9,8	107	-6,3	0,19

	FDC LDV/SOF 24W (N=109)		FDC LDV/SOF + RBV 24W (N=111)		FDC LDV/SOF 24W vs. FDC LDV/SOF + RBV 24W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Up 4 vs. Baseline		(22,74)		(20,58)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	106	-2,5 (12,98)	106	-5,1 (22,14)	
Werte Follow-Up 12	109	6,3 (14,19)	111	9,5 (22,01)	
Änderung Follow-Up 12 vs. Baseline	106	-11,0 (23,30)	109	-9,9 (24,66)	0,79
Änderung Follow-Up 12 vs. Therapieende	106	-4,1 (15,42)	108	-9,2 (22,09)	
Werte Follow-Up 24	109	6,8 (15,42)	111	7,7 (18,34)	
Änderung Follow-Up 24 vs. Baseline	106	-10,7 (23,11)	109	-12,0 (22,72)	0,36
Änderung Follow-Up 24 vs. Therapieende	106	-3,6 (17,68)	108	-11,2 (23,79)	
Der WPAI-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangene Woche. Ein niedrigerer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment.					

Die Ergebnisse für die Beurteilung der Lebensqualität (WPAI Activity Impairment) für die Studie ION-2 zeigt Tabelle 4-150. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (von 16,9 auf 10,5; Änderungswert -7,2). 24 Wochen nach Therapieende wird die Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität nochmals als geringer eingestuft (verbesserte Lebensqualität) als zu Therapieende (Änderungswert -3,6). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende ab Woche 4: Hier verschlechtert sich im Therapieverlauf die Bewertung der Lebensqualität und erst bei Therapieende ist eine Verbesserung erkennbar, die jedoch signifikant geringer ausfällt als im Arm mit der FDC

LDV/SOF allein (von 19,6 bei Therapiebeginn auf 18,6 bei Therapieende; Änderungswert - 0,8).

ION-3

Tabelle 4-151: Studie ION-3 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Physical Component Score)

	FDC LDV/SOF 8W (N=215)		FDC LDV/SOF + RBV 8W (N=216)		FDC LDV/SOF 8W vs. FDC LDV/SOF + RBV 8W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
SF-36 PCS					
Werte Studien- beginn	213	48,8 (10,94)	211	49,7 (9,35)	0,89
Werte Woche 2	209	49,2 (10,21)	209	49,8 (8,83)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	207	0,0 (5,38)	205	-0,1 (5,72)	0,66
Werte Woche 4	212	49,5 (10,50)	211	50,3 (8,89)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	210	0,4 (5,57)	206	0,5 (6,85)	0,21
Werte Woche 8	212	50,3 (10,11)	211	50,6 (8,56)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	210	1,5 (5,86)	207	0,7 (7,42)	0,022
Werte Woche 12	-	-	-	-	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	-	-	-	-	-
Werte Therapieende	212	50,3 (10,11)	211	50,6 (8,56)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	210	1,5 (5,86)	207	0,7 (7,42)	0,022
Werte Follow-Up 4	212	50,8 (9,63)	204	51,5 (8,66)	
Änderung Follow- Up 4 vs. Baseline	210	1,7 (6,05)	199	1,6 (7,46)	0,39
Änderung Follow- Up 4 vs.	209	0,3	202	0,9	

Therapieende	(4,42)	(4,94)
Der SF-36-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangenen 4 Wochen. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rang-Sum Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, PCS: Physical Component Score, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche		

Die Ergebnisse für den PCS für die Studie ION-3 zeigt Tabelle 4-151. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Lebensqualität im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+1,5 Therapieende vs. -beginn). Vier Wochen nach Therapieende wird die Lebensqualität nochmals etwas besser bewertet als zu Therapieende (+0,3). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende: Während im Arm mit der FDC allein die Lebensqualität jeweils etwas besser beurteilt wird als zu Therapiebeginn, wird im RBV-Arm die Lebensqualität zum Ende der Behandlung (Woche 8 und Woche 12) schlechter beurteilt. Zu diesen Zeitpunkten und zum Therapieende unterscheidet sich die Änderung zum Behandlungsbeginn signifikant von den Änderungen unter der FDC allein.

Tabelle 4-152: Studie ION-3 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität nach SF-36 (Mental Component Score)

	FDC LDV/SOF 8W (N=215)		FDC LDV/SOF + RBV 8W (N=216)		FDC LDV/SOF 8W vs. FDC LDV/SOF + RBV 8W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert^a
SF-36 MCS					
Werte Studienbeginn	213	50,3 (10,85)	211	51,0 (10,13)	0,58
Werte Woche 2	209	51,1 (10,26)	209	50,1 (10,54)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	207	0,4 (7,31)	205	-1,3 (7,56)	0,017
Werte Woche 4	212	50,6 (11,79)	211	49,0 (10,86)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	210	0,2 (7,81)	206	-2,6 (8,84)	<0,001

Werte Woche 8	212	52,4 (11,07)	211	48,3 (11,68)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	210	2,1 (9,16)	207	-3,4 (10,16)	<0,001
Werte Woche 12	-	-	-	-	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	-	-	-	-	-
Werte Therapieende	212	52,4 (11,07)	211	48,3 (11,68)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	210	2,1 (9,16)	207	-3,4 (10,16)	<0,001
Werte Follow-Up 4	212	53,0 (10,32)	204	51,4 (9,79)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Baseline	210	2,5 (9,73)	199	-0,3 (9,32)	<0,001
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	209	0,4 (7,20)	202	2,7 (8,42)	
Der SF-36-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangenen 4 Wochen. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MCS: Mental Component Score, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche.					

Die Ergebnisse für den MCS für die Studie ION-3 zeigt Tabelle 4-152. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Lebensqualität im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+2,1 Therapieende vs. -beginn). Vier Wochen nach Therapieende wird die Lebensqualität etwas besser bewertet als zu Therapieende (+0,4). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende: Während im Arm mit der FDC allein die Lebensqualität jeweils etwas besser beurteilt wird als zu Therapiebeginn, wird im RBV-Arm die Lebensqualität ab Woche 4 schlechter beurteilt. Zu diesem und den nachfolgenden Zeitpunkten bis Therapieende unterscheidet sich die Änderung zum Behandlungsbeginn signifikant von den Änderungen unter der FDC allein.

Tabelle 4-153: Studie ION-3 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (Overall CLDQ-HCV Score)

	FDC LDV/SOF 8W (N=215)		FDC LDV/SOF + RBV 8W (N=216)		FDC LDV/SOF 8W vs. FDC LDV/SOF + RBV 8W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Overall CLDQ-HCV Score					
Werte Studienbeginn	215	5,4 (1,17)	215	5,4 (1,19)	0,59
Werte Woche 2	212	5,7 (1,11)	213	5,6 (1,05)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	212	0,2 (0,56)	212	0,2 (0,73)	0,14
Werte Woche 4	214	5,7 (1,13)	213	5,6 (1,05)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	214	0,3 (0,67)	212	0,1 (0,81)	0,030
Werte Woche 8	215	5,9 (1,07)	213	5,6 (1,08)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	215	0,4 (0,76)	212	0,2 (0,91)	<0,001
Werte Woche 12	-	-	-	-	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	-	-	-	-	-
Werte Therapieende	215	5,9 (1,07)	213	5,6 (1,08)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	215	0,4 (0,76)	212	0,2 (0,91)	<0,001
Werte Follow-Up 4	213	6,0 (0,95)	208	5,9 (0,93)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Baseline	213	0,5 (0,82)	207	0,5 (0,92)	0,84
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	213	0,1 (0,46)	208	0,3 (0,66)	
Der CLDQ-HCV-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangenen 2 Wochen. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folg-					

ten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden).

Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben.

LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4).

a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test).

CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Virus, FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche

Die Ergebnisse für den Overall CLDQ-HCV in der Studie ION-3 zeigt Tabelle 4-153. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Lebensqualität im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+0,4 Therapieende vs. -beginn). Vier Wochen nach Therapieende wird die Lebensqualität nochmals etwas besser bewertet als zu Therapieende (+0,1). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende: Auch hier verbessert sich im Therapieverlauf die Bewertung der Lebensqualität, doch sind die Änderungen im Vergleich zum Ausgangswert ab Woche 4 jeweils signifikant geringer als unter der FDC allein.

Tabelle 4-154: Studie ION-3 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (FACIT-F Total Score)

	FDC LDV/SOF 8W (N=215)		FDC LDV/SOF + RBV 8W (N=216)		FDC LDV/SOF 8W vs. FDC LDV/SOF + RBV 8W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
FACIT-F Total Score					
Werte Studienbeginn	213	124,5 (30,98)	213	126,2 (28,59)	0,93
Werte Woche 2	209	126,9 (29,26)	212	126,4 (26,79)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	207	1,6 (14,74)	209	-0,6 (17,16)	0,15
Werte Woche 4	213	128,0 (29,77)	211	126,1 (26,86)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	211	3,2 (15,13)	208	-1,2 (19,56)	0,002
Werte Woche 8	213	131,1 (28,63)	210	125,2 (30,25)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn	211	6,4 (17,28)	208	-1,8 (24,32)	<0,001

vs. Baseline					
Werte Woche 12	-	-	-	-	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	-	-	-	-	-
Werte Therapieende	213	131,1 (28,63)	210	125,2 (30,25)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	211	6,4 (17,28)	208	-1,8 (24,32)	<0,001
Werte Follow-Up 4	208	134,2 (26,73)	204	134,0 (25,76)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Baseline	206	8,9 (19,47)	202	6,9 (21,64)	0,36
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	206	2,7 (13,38)	204	8,5 (17,85)	
Der FACIT-F-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangene Woche. Ein höherer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche					

Die Ergebnisse für den FACIT-F Total Score in der Studie ION-3 zeigt Tabelle 4-154. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung der Fatigue im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (+6,4 Therapieende vs. -beginn). Vier Wochen nach Therapieende wird die Fatigue nochmals etwas besser bewertet als zu Therapieende (+2,7). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende: Hier verschlechtert sich im Therapieverlauf die Bewertung der Fatigue, und es ergeben sich ab Woche 4 signifikante Unterschiede bei den Änderungen im Vergleich zum Ausgangswert gegenüber der FDC allein.

Tabelle 4-155: Studie ION-3 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Work Impairment)

	FDC LDV/SOF 8W (N=215)		FDC LDV/SOF + RBV 8W (N=216)		FDC LDV/SOF 8W vs. FDC LDV/SOF + RBV 8W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
WPAI Work Impairment					
Werte Studienbeginn	121	10,2 (20,11)	125	9,7 (18,81)	0,88
Werte Woche 2	108	12,2 (23,86)	127	12,3 (20,60)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	101	1,5 (17,13)	114	1,2 (16,36)	0,65
Werte Woche 4	111	7,5 (15,51)	123	13,1 (22,61)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	104	-0,1 (14,99)	109	3,7 (23,26)	0,089
Werte Woche 8	104	5,5 (13,70)	128	17,5 (27,77)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	98	-3,3 (17,44)	110	5,3 (28,06)	0,001
Werte Woche 12	-	-	-	-	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	-	-	-	-	-
Werte Therapieende	104	5,5 (13,70)	128	17,5 (27,77)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	98	-3,3 (17,44)	110	5,3 (28,06)	0,001
Werte Follow-Up 4	114	5,5 (14,62)	123	7,8 (16,57)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Baseline	104	-3,3 (16,73)	106	-3,8 (21,95)	0,33
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	94	0,8 (15,11)	114	-8,3 (23,44)	
Der WPAI-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangene Woche. Ein niedrigerer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folg-					

ten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden).

Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben.

LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4).

a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test)

FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment.

Die Ergebnisse für die Beurteilung der Lebensqualität (WPAI Work Impairment) für die Studie ION-3 zeigt Tabelle 4-155. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (von 10,2 auf 5,5; Änderungswert -3,3). Vier Wochen nach Therapieende wird die Beeinträchtigung bei der Arbeit nochmals als geringer eingestuft (verbesserte Lebensqualität) als zu Therapieende (-0,8). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende: Hier verschlechtert sich im Therapieverlauf die Bewertung der Lebensqualität, die Beeinträchtigung der Aktivität bei der Arbeit steigt während der Behandlung (von 9,7 auf 17,5; Änderungswert 5,3), und es ergeben sich signifikante Unterschiede bei den Änderungen ab Woche 8 im Vergleich zum Ausgangswert gegenüber der FDC allein.

Tabelle 4-156: Studie ION-3 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zur Lebensqualität (WPAI Activity Impairment)

	FDC LDV/SOF 8W (N=215)		FDC LDV/SOF + RBV 8W (N=216)		FDC LDV/SOF 8W vs. FDC LDV/SOF + RBV 8W
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	p-Wert ^a
WPAI Activity Impairment					
Werte Studien- beginn	213	17,7 (26,79)	210	16,6 (27,24)	0,58
Werte Woche 2	208	16,5 (25,15)	206	15,4 (23,90)	
Änderung Woche 2 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	206	-0,9 (18,14)	201	-0,4 (16,56)	0,71
Werte Woche 4	212	16,1 (24,69)	208	18,0 (25,60)	
Änderung Woche 4 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	210	-2,0 (20,13)	203	1,3 (23,68)	0,011
Werte Woche 8	210	13,3	210	17,7	

		(23,40)		(25,41)	
Änderung Woche 8 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	208	-4,9 (22,84)	205	1,7 (27,05)	<0,001
Werte Woche 12	-	-	-	-	
Änderung Woche 12 nach Behandlungsbeginn vs. Baseline	-	-	-	-	-
Werte Therapieende	210	13,3 (23,40)	210	17,7 (25,41)	
Änderung Therapieende vs. Baseline	208	-4,9 (22,84)	205	1,7 (27,05)	<0,001
Werte Follow-Up 4	209	9,9 (20,20)	204	10,0 (20,86)	
Änderung Follow-Up 4 vs. Baseline	207	-7,8 (23,50)	198	-6,0 (22,59)	0,24
Änderung Follow-Up 4 vs. Therapieende	206	-2,7 (20,08)	201	-7,7 (18,10)	
Der WPAI-Fragebogen betrachtet die jeweils vergangene Woche. Ein niedrigerer Wert stellt eine Verbesserung dar. Therapieende beinhaltet den zuletzt dokumentierten Wert vor Visiten, die im Anschluss an die Behandlung folgten (einschließlich Werte, die bei der Visite wegen eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs dokumentiert wurden). Fehlende Werte bei Visiten während der Behandlung wurden nicht fortgeschrieben. LOCF wurde für fehlende Werte von Visiten angewendet, die im Anschluss an die Behandlung folgten (außer bei Follow-Up 4). a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rangsummen-Test (Wilcoxon rank sum test). FDC LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, LOCF: Last observation carried forward, MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, W: Woche, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment					

Die Ergebnisse für die Beurteilung der Lebensqualität (WPAI Activity Impairment) für die Studie ION-3 zeigt Tabelle 4-156. Im Arm mit der FDC LDV/SOF allein verbessert sich die Bewertung im Therapieverlauf im Vergleich zu Behandlungsbeginn (von 17,7 auf 13,3; Änderungswert -4,9). Vier Wochen nach Therapieende wird die Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität nochmals als geringer eingestuft (verbesserte Lebensqualität) als zu Therapieende (Änderungswert -2,7). Im Vergleich zum RBV-Arm ergeben sich signifikante Unterschiede für den Verlauf zwischen Behandlungsbeginn und -ende: Hier verschlechtert sich im Therapieverlauf die Bewertung der Lebensqualität, die Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität steigt während der Behandlung (von 16,6 auf 17,7; Änderungswert 1,7), und es ergeben sich signifikante Unterschiede bei den Änderungen ab Woche 4 im Vergleich zum Ausgangswert gegenüber der FDC allein.

Zusammenfassung

Ergebnisse zur Beurteilung der Lebensqualität liegen aus den Studien vor, in denen Patienten mit CHC durch GT 1 behandelt wurden. In allen drei Studien lag die Rücklaufquote (ausgenommen WPAI Activity Impairment) mindestens bei rund 90%. Aus allen drei Studien ergibt sich ein sehr ähnliches Bild: Während sich unter der Therapie mit der FDC allein die Beurteilung der Lebensqualität bei Anwendung aller Instrument im Therapieverlauf und bei Therapieende im Vergleich zum Ausgangswert verbessert, wird die Änderung in den jeweiligen RBV-Armen regelmäßig signifikant schlechter beurteilt. D.h., unter zusätzlicher RBV-Therapie verschlechtert sich die Lebensqualität oder die Besserung ist geringer als bei alleiniger Anwendung der FDC LDV/SOF.

SF-36 PCS: Unter der FDC allein wird die Lebensqualität im Therapieverlauf und zum Ende der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert jeweils besser beurteilt (Änderungswerte zwischen 0,9 und 2,5). Nach Ende der Therapie wird die Lebensqualität nochmals besser bewertet als zum Ende der Therapie. In den Armen mit zusätzlicher RBV-Gabe wird die Lebensqualität im Therapieverlauf im Vergleich zum Ausgangswert mindestens zu einem Zeitpunkt schlechter bewertet und der Änderungswert unterscheidet sich signifikant von dem im Arm mit der FDC allein. Lediglich bei 24-wöchiger Behandlung von therapienaiven Patienten (ION-1) zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Behandlungsarm mit zusätzlicher RBV-Gabe.

SF-36 MCS: Unter der FDC allein verbessert sich die Beurteilung der Lebensqualität im Vergleich zum Ausgangswert in fast allen entsprechenden Studienarmen: der Änderungswert liegt bei Therapieende zwischen 1,7 und 2,1. Für den Zeitraum nach Therapieende sind die Ergebnisse nicht einheitlich. Nur bei 24-wöchiger Therapie mit der FDC allein zeigt sich bei einem Teil der therapienaiven Patienten (Studie ION-1, Part A) bei Therapieende im Vergleich zum Behandlungsbeginn eine Verschlechterung (Änderungswert -0,4). Mit Ausnahme des Parts A der Studie ION-1 ergibt sich für die Arme mit zusätzlicher Gabe von RBV, dass der Änderungswert im Therapieverlauf bzw. zum Therapieende im Vergleich zum Ausgangswert eine signifikant schlechtere Beurteilung der Lebensqualität anzeigt.

Overall CLDQ-HCV: Mit diesem HCV-spezifischen Instrument ergibt sich ebenfalls für alle Studien, dass in den Armen mit der FDC LDV/SOF allein die Lebensqualität im Therapieverlauf und bei Therapieende jeweils im Vergleich zum Ausgangswert besser beurteilt wird (um 0,4 Punkte in allen Studienarmen bzw. 0,75 Punkte bei 24-wöchiger Therapie in der Studie ION-2). Auch in den Armen mit zusätzlicher RBV-Gabe wird im Therapieverlauf die Lebensqualität im Vergleich zum Ausgangswert besser beurteilt, doch sind die Änderungswerte jeweils signifikant geringer als im entsprechenden Arm mit der FDC allein, was heißt, dass sich die Lebensqualität signifikant weniger bessert.

FACIT-F Total Score: Die Beurteilung der Fatigue mit dem Instrument FACIT-F ergibt für den Total Score ebenfalls über alle drei Studien hinweg konsistente Ergebnisse. Unter der Therapie mit der FDC allein verbessert sich die Bewertung der Fatigue im Therapieverlauf im Vergleich zum Ausgangswert. Die Änderungswerte liegen am Ende der Therapie zwischen

6,4 und 8,4. In den korrespondierenden RBV-Armen verschlechtert sich dagegen die Bewertung der Fatigue im Verlauf der Behandlung und die Änderungswerte unterscheiden sich signifikant von denen in den Armen mit der FDC allein.

WPAI Work Impairment: Für fast alle Studienarm mit der FDC LDV/SOF allein zeigen die Änderungswerte für die Beeinträchtigung der Aktivität bei der Arbeit, dass diese in den Armen mit der FDC LDV/SOF allein bei Therapieende im Vergleich zum Ausgangswert geringer ist (zwischen -1,3 und -5,0). In den RBV-Armen dieser Studien steigt jedoch die Beeinträchtigung der Aktivität und es ergeben sich im Vergleich zur FDC allein signifikant unterschiedliche Änderungswerte bei Therapieende (8,2 bzw. 5,3). Eine Ausnahme bildet nur der Behandlungsarm mit 12-wöchiger Anwendung der FDC LDV/SOF allein in der Studie ION-2 mit therapieerfahrenen Patienten: Hier zeigt zwar der Mittelwert der Bewertung, nicht jedoch der Änderungswert selbst eine geringere Beeinträchtigung der Aktivität an und es ergibt sich kein signifikanter Unterschied gegenüber dem RBV-Arm.

WPAI Activity Impairment: Die Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität wird ähnlich beurteilt wie die Beeinträchtigung der Aktivität bei der Arbeit. Unter der FDC allein vermindert sich die Beeinträchtigung im Therapieverlauf im Vergleich zum Ausgangswert (Änderungswerte zwischen -2,7, und -7,2). In den jeweiligen RBV-Armen der Studien steigt dagegen die Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität was durch Änderungswerte zwischen 0,6 und 3,6 bei Therapieende angezeigt wird. Nur bei 24-wöchiger Anwendung der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV zeigt sich im Vergleich zur FDC allein bei Therapieende eine bessere Beurteilung (Änderungswert -0,2). Die Änderungswerte in den korrespondierenden RBV-Armen unterscheiden sich in allen drei Studien und bei jeder Therapiedauer signifikant von denen unter der FDC LDV/SOF allein.

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

4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 für prädefinierte Subgruppen in den mit der FDC durchgeführten randomisierten Studien bzw. Studienteilen

Wie bereits im Abschnitt 4.2.5.5 dargestellt, werden in dem vorliegenden Dossier keine Subgruppenanalysen entsprechend den Anforderungen des Dokuments vorgelegt, weil keine direkt vergleichenden Studien mit der Vergleichstherapie zur Verfügung standen. Ersatzweise werden nachfolgend die Ergebnisse für die in den Studien mit der FDC LDV/SOF untersuchten Subgruppen dargestellt.

Studien bei Patienten mit CHC durch GT 1***ELECTRON (Part 6)***

In Part 6 der Studie ELECTRON wurden in den Gruppen 16 und 17 insgesamt 19 therapieerfahrene (vormalige Non-Responder) Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose randomisiert der Behandlung mit der FDC LDV/SOF oder mit der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV für jeweils 12 Wochen zugeführt. Im Studienarm mit zulassungskonformer Behandlung (FDC LDV/SOF für 12 Wochen) wurden 10 Patienten behandelt. Da einerseits die Patienten in Bezug auf wichtige mögliche Effektmodifikatoren (Non-Response in der Vortherapie, Zirrhose) homogen sind und andererseits die Zahl der Patienten gering ist, wird auf die Darstellung der Ergebnisse für die prädefinierten Subgruppen verzichtet, da der Aussagegehalt aufgrund der geringen Patientenzahl sehr eingeschränkt ist.

ION-1

Tabelle 4-157 f fasst die Ergebnisse für die in der Studie ION-1 untersuchten Subgruppen zusammen. Es werden nur die Studienarme mit zulassungskonformer Therapie betrachtet (Anwendung der FDC LDV/SOF über 12 bzw. 24 Wochen).

Insgesamt wurde bei 12-wöchiger Anwendung eine SVR-Rate von 98,6% erreicht. Die SVR-Raten für die Subgruppen liegen zwischen 92,9% (bei Patienten, die für eine Interferon-Therapie nicht geeignet waren) und 100%, sowie die Patienten mit Zirrhose (94,1%). In allen anderen Subgruppen lag die SVR-Rate bei mindestens 98%.

Bei 24-wöchiger Anwendung wurde insgesamt eine SVR-Rate von 98,2% erreicht. Die Subgruppen mit den niedrigsten SVR-Raten waren folgende Gruppen: Schwarze (90,6%), BMI 30 oder höher (93,9%), für Interferon-ungeeignete Patienten (94,7%), Alter 65 Jahre oder höher (95,5%), IL28b-Genotyp mit der Ausprägung TT (95,7%). Für alle anderen Subgruppen lagen die SVR-Raten bei mindestens 97%.

Zwischen den Subgruppen lassen sich zwar numerische Unterschiede feststellen, doch zeigen die überlappenden 95%-Konfidenzintervalle an, dass zwischen den jeweils betrachteten Subgruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden können.

Tabelle 4-157: Studie ION-1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 für prädefinierte Subgruppen in den Behandlungsarmen LDV/SOF 12W und LDV/SOF 24W (zulassungskonforme Therapieregime)

Subgruppe		LDV/SOF 12 Wochen N = 214				LDV/SOF 24 Wochen N = 217			
		n	N	%	95%KI (%)	n	N	%	95%KI (%)
Gesamt		211	214	98,6	96,0-99,7	213	217	98,2	95,3-99,5
Alter (Jahre)	<65	196	199	98,5	95,7-99,7	192	195	98,5	95,6-99,7
	≥65	15	15	100	78,2-100	21	22	95,5	77,2-99,9
Geschlecht	männlich	125	127	98,4	94,4-99,8	137	139	98,6	94,9-99,8
	weiblich	86	87	98,9	93,8-100	76	78	97,4	91,0-99,7
Rasse	Schwarz	24	24	100	86,8-100	29	32	90,6	75,0-98,0
	Nicht Schwarz	187	190	98,4	95,5-99,7	184	185	99,5	97,0-100
Ethnie	Hispanic oder Latino	26	26	100	86,6-100	29	29	100	88,1-100
	Nicht Hispanic oder Latino	184	187	98,4	95,4-99,7	184	188	97,9	94,6-99,4
Interferon-Eignung	geeignet	198	200	99,0	96,4-99,9	195	198	98,5	95,6-99,7
	ungeeignet	13	14	92,9	66,1-99,8	18	19	94,7	74,0-99,9
HCV-Genotyp	1a	141	144	97,9	94,0-99,6	144	146	98,6	95,1-99,8
	1b	66	66	100	94,6-100	66	68	97,10	89,8-99,6
	andere	4	4	100	39,8-100	3	3	100	29,2-100
Zirrhose	Nein	179	180	99,4	96,9-100	181	184	98,4	95,3-99,7
	ja	32	34	94,1	80,3-99,3	32	33	97,0	84,2-99,9
Baseline HCV-RNA (IU/ml)	<800.000	45	45	100	92,1-100	48	49	98,0	89,1-99,9
	≥800.000	166	169	98,2	94,9-99,6	165	168	98,2	94,9-99,6
Baseline BMI	<30	173	176	98,3	95,1-99,6	167	168	99,4	96,7-100

Subgruppe		LDV/SOF 12 Wochen N = 214				LDV/SOF 24 Wochen N = 217			
		n	N	%	95%KI (%)	n	N	%	95%KI (%)
	≥30	38	38	100	90,7-100	46	49	93,9	83,1-98,7
Baseline ALT	≤1,5 ULN	93	94	98,9	94,2-100	105	108	97,2	92,1-99,4
	>1,5 ULN	118	120	98,3	94,1-99,8	108	109	99,1	95,0-100
Region	USA	122	125	97,6	93,1-99,5	129	132	97,7	93,5-99,5
	Europa	89	89	100	95,9-100	84	85	98,8	93,6-100
IL28B	CC	55	55	100	93,5-100	51	52	98,1	89,7-100
	Non-CC	156	159	98,1	94,6-99,6	162	165	98,2	94,8-99,6
	CT	111	113	98,2	93,8-99,8	118	119	99,2	95,4-100
	TT	45	46	97,8	88,5-99,9	44	46	95,7	85,2-99,5
Therapie während Studie	komplett	210	212	99,1	96,9-99,9	206	208	99,0	96,6-99,9
	abgebrochen	1	2	50,0	1,3-98,7	7	9	77,8	40,0-97,2
Adhärenz zu Studienmedikation	<80%	5	6	83,3	35,9-99,6	9	10	90,0	55,5-99,7
	≥80%	206	208	99,9	96,6-99,9	204	207	98,6	95,8-99,7
Anmerkungen: - Die exakten 95%KI für die Anteile in der Behandlungsgruppe und der Subgruppe wurden nach der Methode nach Clopper-Pearson berechnet. - Wenn Angaben zum Zirrhosestatus fehlten, wurde angenommen, dass keine Zirrhose vorlag. Ausgeschlossen wurde, wenn Angaben zur Rasse oder Ethnie nicht mitgeteilt wurden.									

ION-2

Tabelle 4-158 zeigt die Ergebnisse für die zulassungskonforme Anwendung der FDC LDV/SOF bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 1. Auch für diese Studie werden nachfolgend nur die Subgruppen betrachtet, die sich nicht auf Komplettierung der Therapie bzw. Therapieadhärenz beziehen.

Insgesamt lag die SVR-Rate bei 12-wöchiger Therapie mit der FDC bei 93,6%. Die Subgruppen mit den niedrigsten SVR-Raten waren Patienten mit Zirrhose (86,4%) und Patienten mit dem Genotyp 1b (87,0%). Die Betrachtung der Patienten nach der Art des vorherigen Ansprechens ergab, dass bei Patienten mit vorherigem Relaps bzw. Breakthrough die SVR-Rate bei 95% lag, bei vormaligen Non-Respondern bei 91,8%. Trennte man die Patienten nach der Art der Vortherapie, dann fanden sich keine Unterschiede: Bei den Patienten, die bereits mit PEG/RBV vorbehandelt waren, lag die SVR-Rate bei 93%, bei Patienten die mit einer Triple-Therapie (PI/PEG/RBV, sogenannte PI-Versager) vorbehandelt waren, erreichten 93,9% SVR. In einigen Subgruppen wurden SVR-Raten von 100% erreicht, doch waren hier die Patientenzahlen gering.

Bei 24-wöchiger Therapie mit der FDC wurde insgesamt eine SVR-Rate von 99,1% erreicht. Die Subgruppen mit den niedrigsten SVR-Raten waren Schwarze (94,1%) und Patienten mit einem IL28B-Genotyp der Ausprägung TT (96,0%). Von den 22 Patienten mit Zirrhose erreichten alle SVR12. Alle Patienten, bei denen es bei der vorherigen Therapie einen Relaps/Breakthrough gegeben hatte, erreichten SVR12, von den Patienten mit vorigem Non-Response waren es 98%. Auch die Art der Vortherapie hatte keinen Einfluss auf die SVR-Rate: Bei vorheriger Anwendung von PEG/RBV lag die SVR-Rate bei 100%, bei den PI-Versagern erreichten 98% SVR12.

Auch für diese Studie gilt, dass die 95%-Konfidenzintervalle keinen Anhaltspunkt dafür liefern, dass zwischen den jeweils betrachteten Subgruppen tatsächlich Unterschiede zu erwarten sind.

Tabelle 4-158: Studie ION-2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 in den Behandlungsarmen LDV/SOF 12W und LDV/SOF 24W (zulassungskonforme Therapieregime)

Subgruppe		LDV/SOF 12 Wochen N = 109				LDV/SOF 24 Wochen N = 109			
		n	N	%	95%KI (%)	n	N	%	95%KI (%)
Gesamt		102	109	93,6	87,2-97,4	108	109	99,1	95,0-100
Alter (Jahre)	<65	94	101	93,1	86,2-97,2	99	100	99,0	94,6-100
	≥65	8	8	100	63,1-100	9	9	100	66,4-100
Geschlecht	männlich	69	74	93,2	84,9-97,8	73	74	98,6	92,7-100
	weiblich	33	35	94,3	80,8-99,3	35	35	100	90,0-100
Rasse	Schwarz	24	24	100	85,8-100	16	17	94,1	71,3-99,9
	Nicht Schwarz	78	85	91,8	83,8-96,6	92	92	100	96,1-100
Ethnie	Hispanic oder Latino	7	7	100	59,0-100	11	11	100	71,5-100
	Nicht Hispanic oder Latino	93	100	93,0	86,1-97,1	97	98	99,0	94,4-100
HCV-Genotyp	1a	82	86	95,3	88,5-98,7	84	85	98,8	93,6-100
	1b	20	23	87,0	66,4-97,2	24	24	100	85,8-100
Zirrhose	nein	83	87	95,4	88,6-98,7	86	87	98,9	93,8-100
	ja	19	22	86,4	65,1-97,1	22	22	100	84,6-100
Ansprechen auf vorherige HCV-Therapie	Patienten mit Relapse/Breakthrough	57	60	95,0	86,1-99,0	60	60	100	94,0-100
	Non-Responder	45	49	91,8	80,4-97,7	48	49	98,0	89,1-99,9
HCV-Vortherapie	PI/PEG/RBV	62	66	93,9	85,2-98,3	49	50	98,0	89,4-99,9
	PEG/RBV	40	43	93,0	80,9-98,5	58	58	100	93,8-100
Zirrhose bei Patienten mit HCV-Vortherapie	ja (PI/PEG/RBV)	12	14	85,7	57,2-98,2	14	14	100	76,8-100

Subgruppe		LDV/SOF 12 Wochen N = 109				LDV/SOF 24 Wochen N = 109			
		n	N	%	95%KI (%)	n	N	%	95%KI (%)
	ja (PEG/RBV)	7	8	87,5	47,3-99,7	8	8	100	63,1-100
	nein (PI/PEG/RBV)	50	52	96,2	86,8-99,5	35	36	97,2	85,5-99,9
	nein (PEG/RBV)	33	35	94,3	80,8-99,3	50	50	100	92,9-100
Baseline HCV-RNA (IU/ml)	<800.000	5	6	83,3	35,9-99,6	16	16	100	79,4-100
	≥800.000	97	103	94,2	87,8-97,8	92	93	98,9	94,2-100
Baseline BMI	<30	61	66	92,4	83,2-97,5	74	75	98,7	92,8-100
	≥30	41	43	95,3	84,2-99,4	34	34	100	89,7-100
Baseline ALT	≤1,5 ULN	53	56	94,6	85,1-98,9	48	49	98,0	89,1-99,9
	>1,5 ULN	49	53	92,5	81,8-97,9	60	60	100	94,0-100
IL28B	CC	10	10	100	69,2-100	16	16	100	79,4-100
	Non-CC	92	99	92,9	86,0-97,1	92	93	98,9	94,2-100
	CT	63	70	90,0	80,5-95,9	68	68	100	94,7-100
	TT	29	29	100	88,1-100	24	25	96,0	79,6-99,9
Therapie während Studie	komplett	102	109	93,6	87,2-97,4	106	107	99,1	94,9-100
	abgebrochen	0	0	-	-	2	2	100	15,8-100
Adhärenz zu Studienmedi- kation	<80%	2	4	50,0	6,8-93,2	2	2	100	15,8-100
	≥80%	100	105	95,2	89,2-98,4	106	107	99,1	94,9-100
Adhärenz zu SOF/LDV	<80%	2	4	50,0	6,8-93,2	2	2	100	15,8-100
	≥80%	100	105	95,2	89,2-98,4	106	107	99,1	94,9-100
Adhärenz zu RBV	<80%	k.A.	k.A.	-	-	k.A.	k.A.	-	-
	≥80%	k.A.	k.A.	-	-	k.A.	k.A.	-	-

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

Subgruppe	LDV/SOF 12 Wochen N = 109				LDV/SOF 24 Wochen N = 109			
	n	N	%	95%KI (%)	n	N	%	95%KI (%)
Anmerkungen: - Die exakten 95%KI für die Anteile in der Behandlungsgruppe und der Subgruppe wurden nach der Methode von Clopper-Pearson berechnet. - Wenn Angaben zum Zirrhosestatus fehlten, wurde angenommen, dass keine Zirrhose vorlag. Ausgeschlossen wurde, wenn Angaben zur Rasse oder Ethnie nicht mitgeteilt wurden.								

ION-3

Tabelle 4-159 fasst die Ergebnisse für die Subgruppen der Studie ION-3 zusammen, in der die 8- bzw. 12-wöchige Therapie mit der FDC LDV/SOF bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 ohne Zirrhose untersucht wurde. Auch für diese Studie werden nachfolgend nur die Subgruppen betrachtet, die sich nicht auf Komplettierung der Therapie bzw. Therapieadhärenz beziehen.

Bei 8-wöchiger Therapie lag die SVR-Rate insgesamt bei 94%. Die Subgruppe mit der niedrigsten SVR-Rate waren Patienten mit einem Alter ab 65 Jahren (89,5%). In allen anderen Subgruppen wurden SVR-Raten von mindestens 91% erreicht.

Bei 12-wöchiger Anwendung der FDC LDV/SOF lag die SVR-Rate insgesamt bei 96,3%. Die Subgruppen mit den niedrigsten SVR-Raten waren: Patienten, die sich zur Ethnie der Hispanics oder Latinos zählten (92,9%). In allen anderen Subgruppen lag die SVR-Rate bei mindestens 94%.

Für die Studie ION-3 gilt ebenfalls, dass die 95%-Konfidenzintervalle keinerlei Anhaltspunkt für tatsächliche Unterschiede zwischen den jeweils betrachteten Subgruppen geben, da sie sich immer überlappen.

Tabelle 4-159: Studie ION-3 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 für prädefinierte Subgruppen in den Behandlungsarmen LDV/SOF 8W und LDV/SOF 12W (zulassungskonforme Therapieregime)

Subgruppe		LDV/SOF 12 Wochen N = 216				LDV/SOF 8 Wochen N = 215			
		n	N	%	95%KI (%)	n	N	%	95%KI (%)
Gesamt		208	216	96,3	92,8-98,4	202	215	94,0	89,9-96,7
Alter (Jahre)	<65	191	199	96,0	92,2-98,2	185	196	94,4	90,2-97,2
	≥65	17	17	100	80,5-100	17	19	89,5	66,9-98,7
Geschlecht	männlich	124	128	96,9	92,2-99,1	119	130	91,5	85,4-95,7
	weiblich	84	88	95,5	88,8-98,7	83	85	97,6	91,8-99,7
Rasse	Schwarz	41	42	97,6	87,4-99,9	41	45	91,1	78,8-97,5
	Nicht Schwarz	166	173	96,0	91,8-98,4	161	170	94,7	90,2-97,6
Ethnie	Hispanic oder Latino	13	14	92,9	66,1-99,8	13	13	100	75,3-100
	Nicht Hispanic oder Latino	195	202	96,5	93,0-98,6	187	200	93,5	89,1-96,5
Interferon-Eignung	geeignet	193	201	96,0	92,3-98,3	190	202	94,1	89,9-96,9
	ungeeignet	15	15	100	78,2-100	12	13	92,3	64,0-99,8
HCV-Genotyp	1a	165	172	95,9	91,8-98,3	159	171	93,0	88,1-96,3
	1b	43	44	97,7	88,0-99,9	42	43	97,7	87,7-99,9
	1 (unklarer Subtyp)	0	0	-	-	1	1	100	2,5-100
Baseline HCV-RNA (IU/ml)	<800.000	42	44	95,5	84,5-99,4	33	34	97,1	84,7-99,9
	≥800.000	166	172	96,5	92,6-98,7	169	181	93,4	88,7-96,5
Baseline BMI	<30	152	159	95,6	91,1-98,2	141	151	93,4	88,2-96,8
	≥30	56	57	98,2	90,6-100	61	64	95,3	86,9-99,0
Baseline ALT	≤1,5 ULN	114	117	97,4	92,7-99,5	120	128	93,8	88,1-97,3

Subgruppe		LDV/SOF 12 Wochen N = 216				LDV/SOF 8 Wochen N = 215			
		n	N	%	95%KI (%)	n	N	%	95%KI (%)
	>1,5 ULN	94	99	94,9	88,6-98,3	82	87	94,3	87,1-98,1
IL28B	CC	54	56	96,4	87,7-99,6	54	56	96,4	87,7-99,6
	Non-CC	154	160	96,3	92,0-98,6	148	159	93,1	88,0-96,5
	CT	120	124	96,8	91,9-99,1	112	120	93,3	87,3-97,1
	TT	34	36	94,4	81,3-99,3	36	39	92,3	79,1-98,4
Therapie während Studie	komplett	206	211	97,6	94,6-99,2	202	215	94,0	89,9-96,7
	abgebrochen	2	5	40,0	5,3-85,3	0	0	-	-
Adhärenz zu Studienmedikation	<80%	10	14	71,4	41,9-91,6	5	5	100	47,8-100
	≥80%	198	202	98,0	95,0-99,5	197	210	93,8	89,6-96,7
Adhärenz zu SOF/LDV	<80%	10	14	71,4	41,9-91,6	5	5	100	47,8-100
	≥80%	198	202	98,0	95,0-99,5	197	210	93,8	89,6-96,7
Adhärenz zu RBV	<80%	k.A.	k.A.	-	-	k.A.	k.A.	-	-
	≥80%	k.A.	k.A.	-	-	k.A.	k.A.	-	-
Anmerkungen:									
- Die exakten 95%KI für die Anteile in der Behandlungsgruppe und der Subgruppe wurden nach der Methode von Clopper-Pearson berechnet. - Wenn Angaben zum Zirrhosestatus fehlten, wurde angenommen, dass keine Zirrhose vorlag. Ausgeschlossen wurde, wenn Angaben zur Rasse oder Ethnie nicht mitgeteilt wurden.									

LONESTAR

Tabelle 4-160 zeigt die Ergebnisse für die Subgruppen der Kohorte 1 der Studie LONESTAR, in der therapienaive Patienten mit CHC durch GT1 für 8 oder 12 Wochen mit der FDC LDV/SOF behandelt wurden. In der Tabelle 4-161 sind die entsprechenden Ergebnisse für die in der Kohorte 2 behandelten therapieerfahrenen Patienten dargestellt, die über 12 Wochen mit der FDC LDV/SOF behandelt wurden. Nachfolgend werden wiederum nur die Subgruppen betrachtet, die sich nicht auf Komplettierung der Therapie bzw. Therapieadhärenz beziehen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass die Anzahl der Patienten in den Studienarmen jeweils nur bei etwa 20 lag.

Therapienaive Patienten (Kohorte 1)

Bei 8-wöchiger Therapie von therapienaiven Patienten wurde insgesamt eine SVR-Rate von 95% erreicht. Die Subgruppe mit der niedrigsten SVR-Rate waren Patienten mit einem BMI von 30 oder mehr (87,5%). Alle übrigen Subgruppen erreichten mindestens eine SVR-Rate von 92%.

Bei 12-wöchiger Behandlung von therapienaiven Patienten lag die SVR-Rate insgesamt bei 94,7%. Die Subgruppen mit den niedrigsten SVR-Raten waren: Patienten, der Ethnie „Weder Hispanic noch Latino“ (90,0%) und Männer (90,9%). Alle übrigen Subgruppen erreichten SVR-Raten von mindestens 92%.

Auch die Analyse für die Subgruppen der Kohorte 1 der Studie LONESTAR ergibt jeweils überlappende 95%-Konfidenzintervalle und damit keinen Anhaltspunkt für tatsächliche Unterschiede zwischen den betrachteten Subgruppen.

Tabelle 4-160: Studie LONESTAR, Kohorte 1 (therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 für prädefinierte Subgruppen im Behandlungsarm LDV/SOF 12W (zulassungskonformes Therapieregime)

Subgruppe		LDV/SOF 12 Wochen N = 19				LDV/SOF 8 Wochen N = 20			
		n	N	%	95%KI (%)	n	N	%	95%KI (%)
Gesamt		18	19	94,7	74,0-99,9	19	20	95,0	75,1-99,9
Alter (Jahre)	<65	18	19	94,7	74,0-99,9	19	20	95,0	75,1-99,9
	≥65	0	0	-	-	0	0	-	-
Geschlecht	männlich	10	11	90,9	58,7-99,8	13	14	92,9	66,1-99,8
	weiblich	8	8	100	63,1-100	6	6	100	54,1-100
Rasse	Schwarz	0	1	0,0	0,0-97,5	4	4	100	39,8-100
	Nicht Schwarz	18	18	100	81,5-100	15	16	93,8	69,8-99,8
Ethnie	Hispanic oder Latino	9	9	100	66,4-100	3	3	100	29,2-100
	Nicht Hispanic oder Latino	9	10	90,0	55,5-99,7	16	17	94,1	71,3-99,9
Baseline BMI	<30	12	13	92,3	64,0-99,8	12	12	100	73,5-100
	≥30	6	6	100	54,1-100	7	8	87,5	47,3-99,7
HCV-Genotyp	1a	16	17	94,1	71,3-99,9	16	17	94,1	71,3-99,9
	1b	2	2	100	15,8-100	3	3	100	29,2-100
Zirrhose	nein	18	19	94,7	74,0-99,9	19	20	95,0	75,1-99,9
	ja	0	0	-	-	0	0	-	-
IL28B	CC	1	1	100	2,5-100	4	4	100	39,8-100
	CT	13	14	92,9	66,1-99,8	11	12	91,7	61,5-99,8
	TT	4	4	100	39,8-100	4	4	100	39,8-100
Baseline HCV-RNA (IU/ml)	<800.000	7	7	100	59,0-100	9	9	100	66,4-100

Subgruppe		LDV/SOF 12 Wochen N = 19				LDV/SOF 8 Wochen N = 20			
		n	N	%	95%KI (%)	n	N	%	95%KI (%)
	≥800.000	11	12	91,7	61,5-99,8	10	11	90,9	58,7-99,8
Baseline ALT	≤1,5 ULN	13	14	92,9	66,1-99,8	11	12	91,7	61,5-99,8
	>1,5 ULN	5	5	100	47,8-100	8	8	100	63,1-100
Anmerkungen: - Die exakten 95%KI für die Anteile in der Behandlungsgruppe und der Subgruppe wurden nach der Methode von Clopper-Pearson berechnet. - Wenn Angaben zum Zirrhosestatus fehlten, wurde angenommen, dass keine Zirrhose vorlag. Ausgeschlossen wurde, wenn Angaben zur Rasse oder Ethnie nicht mitgeteilt wurden.									

Therapieerfahrene Patienten (Kohorte 2)

Die 12-wöchige Therapie mit der FDC führte bei therapieerfahrenen Patienten zu einer SVR-Rate von insgesamt 94,7%. Die Subgruppen mit den niedrigsten SVR-Raten waren: Frauen (75%, allerdings insgesamt nur 4 Patientinnen), Patienten mit Zirrhose (90,9%) und Patienten mit einem Ausgangswert der ALT über dem 1,5fachen Normalwert (88,9%). In allen übrigen Subgruppen wurde eine SVR-Rate von mindestens 92% erreicht. Alle therapieerfahrenen Patienten dieser Studie hatten eine Vorbehandlung mit einer Triple-Therapie, waren also sogenannte PI-Versager. Von den Patienten mit vormaligem Non-Response erreichten 91,7% SVR – hier sind allerdings die geringen Patientenzahlen zu beachten, 11 von 12 Non-Respondern erreichten SVR12. Alle 7 Patienten mit vormaligem Relaps/Breakthrough erreichten SVR12.

Wiederum geben die 95%-Konfidenzintervalle keinen Anhaltspunkt für tatsächliche Unterschiede zwischen den jeweils betrachteten Subgruppen.

Tabelle 4-161: Studie LONESTAR, Kohorte 2 (therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1): Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 für prädefinierte Subgruppen im Behandlungsarm LDV/SOF 12W (zulassungskonformes Therapieregime)

Subgruppe		LDV/SOF 12 Wochen N = 19			
		n	N	%	95%KI (%)
Gesamt		18	19	94,7	74,0-99,9
Alter (Jahre)	<65	17	18	94,4	72,7-99,9
	≥65	1	1	100	2,5-100
Geschlecht	männlich	15	15	100	78,2-100
	weiblich	3	4	75,0	19,4-99,4
Rasse	Schwarz	2	2	100	15,8-100
	Nicht Schwarz	16	17	94,1	71,3-99,9
Ethnie	Hispanic oder Latino	6	6	100	54,1-100
	Nicht Hispanic oder Latino	12	13	92,3	64,0-99,8
Baseline BMI	<30	5	5	100	47,8-100
	≥30	13	14	92,9	66,1-99,8
HCV-Genotyp	1a	17	18	94,4	72,7-99,9
	1b	1	1	100	2,5-100
Zirrhose	nein	8	8	100	63,1-100
	ja	10	11	90,9	58,7-99,8
IL28B	CC	2	2	100	15,8-100
	CT	12	13	92,3	64,0-99,8
	TT	4	4	100	39,8-100
Baseline HCV-RNA	<800.000	4	4	100	39,8-100

Subgruppe		LDV/SOF 12 Wochen N = 19			
		n	N	%	95%KI (%)
(IU/ml)					
	≥800.000	14	15	93,3	68,1-99,8
Baseline ALT	≤1,5 ULN	10	10	100	69,2-100
	>1,5 ULN	8	9	88,9	51,8-99,7
Ansprechen auf vorherige HCV-Therapie	Patienten mit Relapse/Breakthrough	7	7	100	59,0-100
	Non-Responder	11	12	91,7	61,5-99,8

Studie GS-US-337-0121 bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 1

Für diese Studie lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine Ergebnisse für Subgruppen vor.

Studie ELECTRON-2 bei Patienten mit CHC durch GT 3

Für diese Studie lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine Ergebnisse für Subgruppen vor.

Fazit Ergebnisse für Subgruppen

Die Ergebnisse zu den Subgruppen aus den Studien ION-1, ION-2, ION-3 und LONESTAR für Patienten mit CHC durch GT 1 zeigen, dass die FDC LDV/SOF bei zulassungskonformer Anwendung bei allen Subgruppen sehr gute Ergebnisse hinsichtlich SVR12 erzielt. Durchweg werden in den meisten Subgruppen SVR-Raten von 90% oder mehr erreicht. Selbst bei therapieerfahrenen Patienten mit vorherigem Non-Response finden sich SVR-Raten über 90%.

In allen durchgeführten Analysen ergaben sich breit überlappende 95%-Konfidenzintervalle. Daher ergeben sich keinerlei Anhaltspunkte dafür, dass zwischen den jeweils betrachteten Subgruppen tatsächlich Unterschiede zu erwarten wären.

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.

Ergebnisse zum Endpunkt SVR

Ergebnisse aus nicht adjustierten ITCs

Zum Endpunkt SVR liegen Ergebnisse aus nicht adjustierten ITCs vor, die in Tabelle 4-162 zusammenfassend dargestellt sind.

- Für therapienaive Patienten mit GT 1 (incl. Patienten mit Zirrhose) wurden bei 8- bzw. 12-wöchiger Anwendung der FDC LDV/SOF SVR-Raten von 94,0 bzw. 97,6% erreicht. Für die Vergleichstherapie lagen die SVR-Raten bei 65,0% (BOC-basierte Tripeltherapie), 77,8% (TEL-basierte Tripeltherapie) bzw. 75,0% (PI-basiert insgesamt). Für die nicht adjustierten ITCs wurden RR zwischen 1,21 und 1,45 berechnet, wobei die unteren Grenzen der 95%KI immer deutlich über 1 lagen. Unter Berücksichtigung möglicher Verzerrungen ergibt sich ein Vorteil für die FDC LDV/SOF.
- Bei therapienaiven Patienten mit Zirrhose konnten durch 12- bzw. 24-wöchige Anwendung der FDC LDV/SOF SVR-Raten von 94,1 bzw. 97,0% erreicht werden. Die Anwendung der Vergleichstherapie PEG/RBV führte dagegen lediglich zu einer SVR-Rate von 34,6%. Daraus ergeben sich RR von 2,7 bzw. 2,8 mit unteren Grenzen der 95%KI über 2. Methodisch bedingt sind Verzerrungen nicht auszuschließen, aber es ist unwahrscheinlich dass die hohen SVR-Raten nach Behandlung mit der FDC LDV/SOF ausschließlich darauf beruhen, dass Patienten mit besonders günstigen Voraussetzungen für das Erreichen von SVR berücksichtigt wurden. Die Behandlung mit der FDC LDV/SOF zeigt sowohl bei 24- als auch bei 12-wöchiger Anwendung bei Patienten mit Zirrhose einen Vorteil gegenüber der Vergleichstherapie PEG/RBV.
- Für die therapieerfahrenen Patienten wurden neben der Population insgesamt auch Patienten mit und ohne Zirrhose berücksichtigt. Für Patienten mit Zirrhose lag bei 12-wöchiger Anwendung der FDC LDV/SOF die SVR-Rate bei 83,7%, bei 24-wöchiger Therapie wurden 98,0% erreicht. Demgegenüber konnte mit BOC-basierter Therapie eine Rate von 63%, mit TEL-basierter Therapie von 42,9 und mit PI-basierter Therapie insgesamt von 47,7% erreicht werden. Die RR lagen zwischen 1,33 und 2,29 und die unteren Grenzen der 95%KI lagen deutlich über 1. Bei therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose lag nach 12-wöchiger Anwendung der FDC LDV/SOF die SVR-Rate bei 95,8%, nach 24-wöchiger Anwendung bei 98,8%, bei Anwendung der Vergleichstherapie wurden 64,4% (BOC), 57,5% (TEL) bzw. 59,3% (PI) gesamt erreicht. Für diese Vergleiche ergaben sich RR zwischen 1,49 und 1,72 und die unteren Grenzen der 95%KI lagen ebenfalls deutlich über 1. Bei Betrachtung der therapieerfahrenen Patienten insgesamt konnte durch die 12-wöchige Therapie mit der FDC LDV/SOF eine SVR-Rate von 92,0% erreicht werden, bei 24-wöchiger Therapie von 98,4%. Die SVR-Raten für die Vergleichstherapie lagen bei 64,0% (BOC-basiert), 53,5% (TEL-basiert) bzw. 56,1% (PI-basiert gesamt). Für diese Vergleiche wurden RR zwischen 1,44 und 1,85 berechnet (untere Grenzen der 95%KI immer deutlich über 1).

Die Anwendung der FDC LDV/SOF über 12 bzw. 24 Wochen führte zu sehr hohen SVR-Raten unabhängig von der jeweils betrachteten Patientenpopulation (für die Population insgesamt zwischen 92 und 98%, für Patienten mit Zirrhose 84 und 98%). Selbst unter der Berücksichtigung möglicher methodisch bedingter Verzerrungen ist wegen der deutlich geringeren SVR-Raten, die mit der Vergleichstherapie erreicht werden, von einem Vorteil der FDC LDV/SOF auszugehen.

- Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion erreichten nach 12-wöchiger Therapie mit der FDC LDV/SOF zu 98,0% SVR. Ergebnisse zur Anwendung der Vergleichstherapie PEG/RBV aus RCT-Behandlungsarmen zeigen beispielhaft, dass die SVR-Rate bei 26,5% lag, woraus sich ein RR von 3,7 ergibt. Selbst unter Berücksichtigung, dass die historische Evidenz nur beispielhaft herangezogen wurde und das Verzerrungspotenzial durch unterschiedliche Patientencharakteristika nicht beurteilt werden kann, spricht die hohe SVR-Rate nach Behandlung mit der FDC für einen Vorteil gegenüber der Vergleichstherapie PEG/RBV.

Tabelle 4-162: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zu SVR: nicht adjustierte ITCs \$\$

Patientengruppe	FDC LDV/SOF	Vergleichstherapie	Anteil Patienten mit SVR (%)		RR [95%KI]
			LDV/SOF	Vergleichs- therapie	
TN Patienten mit CHC durch GT 1	LDV/SOF 8W	BOC/PEG/RBV RGT	94,04	65,01	1,45 [1,34;1,56]
TN Patienten mit CHC durch GT 1	LDV/SOF 8W	TEL/PEG/RBV RGT	94,04	77,78	1,21 [1,16;1,26]
TN Patienten mit CHC durch GT 1	LDV/SOF 8W	PI/PEG/RBV	94,04	74,99	1,25 [1,2;1,31]
TN Patienten mit CHC durch GT 1	LDV/SOF 12W	BOC/PEG/RBV RGT	97,59	65,01	1,5 [1,4;1,62]
TN Patienten mit CHC durch GT 1	LDV/SOF 12W	TEL/PEG/RBV RGT	97,59	77,78	1,25 [1,22;1,29]
TN Patienten mit CHC durch GT 1	LDV/SOF 12W	PI/PEG/RBV	97,59	74,99	1,3 [1,26;1,34]
TN Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose	LDV/SOF 12W	PEG/RBV 48W	94,12	34,59	2,72 [2,12;3,49]
TN Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose	LDV/SOF 24W	PEG/RBV 48W	96,97	34,59	2,8 [2,2;3,57]
TE Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose	LDV/SOF 12W	BOC/PEG/RBV	83,72	63,04	1,33 [1,03;1,72]
TE Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose	LDV/SOF 12W	TEL/PEG/RBV	83,72	42,86	1,95 [1,55;2,45]
TE Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose	LDV/SOF 12W	PI/PEG/RBV	83,72	47,67	1,76 [1,44;2,14]
TE Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose	LDV/SOF 24W	BOC/PEG/RBV	97,98	63,04	2,29 [1,89;2,76]
TE Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose	LDV/SOF 24W	TEL/PEG/RBV	97,98	42,86	1,55 [1,24;1,94]
TE Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose	LDV/SOF 24W	PI/PEG/RBV	97,98	47,67	2,06 [1,77;2,39]
TE Patienten mit CHC durch GT 1 ohne Zirrhose	LDV/SOF 12W	BOC/PEG/RBV	95,79	64,39	1,49 [1,3;1,7]
TE Patienten mit CHC durch GT 1 ohne Zirrhose	LDV/SOF 12W	TEL/PEG/RBV	95,79	57,51	1,67 [1,51;1,83]
TE Patienten mit CHC durch GT 1 ohne Zirrhose	LDV/SOF 12W	PI/PEG/RBV	95,79	59,27	1,62 [1,49;1,76]
TE Patienten mit CHC durch GT 1 ohne Zirrhose	LDV/SOF 24W	BOC/PEG/RBV	98,84	64,39	1,53 [1,35;1,75]
TE Patienten mit CHC durch GT 1 ohne Zirrhose	LDV/SOF 24W	TEL/PEG/RBV	98,84	57,51	1,72 [1,57;1,88]
TE Patienten mit CHC durch GT 1 ohne Zirrhose	LDV/SOF 24W	PI/PEG/RBV	98,84	59,27	1,67 [1,55;1,8]
TE Patienten mit CHC durch GT 1 gesamt	LDV/SOF 12W	BOC/PEG/RBV	92,03	64,04	1,44 [1,27;1,62]

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

Patientengruppe	FDC LDV/SOF	Vergleichstherapie	Anteil Patienten mit SVR (%)		RR [95%KI]
			LDV/SOF	Vergleichs- therapie	
TE Patienten mit CHC durch GT 1 gesamt	LDV/SOF 12W	TEL/PEG/RBV	92,03	53,47	1,72 [1,57;1,89]
TE Patienten mit CHC durch GT 1 gesamt	LDV/SOF 12W	PI/PEG/RBV	92,03	56,12	1,64 [1,51;1,78]
TE Patienten mit CHC durch GT 1 gesamt	LDV/SOF 24W	BOC/PEG/RBV	98,39	64,04	1,54 [1,37;1,72]
TE Patienten mit CHC durch GT 1 gesamt	LDV/SOF 24W	TEL/PEG/RBV	98,39	53,47	1,84 [1,7;2]
TE Patienten mit CHC durch GT 1 gesamt	LDV/SOF 24W	PI/PEG/RBV	98,39	56,12	1,75 [1,64;1,88]
TN Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion	LDV/SOF 12W	PEG/RBV 48W	98,00	26,48	3,7 [3,17;4,32]
Abkürzungen: BOC: Boceprevir, CHC: chronische Hepatitis C, GT: Genotyp, LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, PEG: Peginterferon, PI: Proteasehemmer (Boceprevir oder Telaprevir), RBV: Ribavirin, SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen, TE: therapieerfahren, TEL: Telaprevir, TN: therapienaiv, W: Wochen					

Weitere Ergebnisse

Patienten mit CHC durch GT 1 und dekompensierter Zirrhose

Die vorläufigen Ergebnisse für die Studie SOLAR-1 zeigen, dass bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose vor Lebertransplantation SVR-Raten von rund 90% erreicht werden. Für Patienten nach Lebertransplantation wurden ebenfalls sehr hohe SVR-Raten erreicht, die einschließlich Patienten mit Zirrhose (inkl. Child-Pugh-Turcotte Klasse B) zwischen 83 und 98% liegen.

Für Patienten mit dekompensierter Zirrhose gibt es bislang keine erprobte Therapieoption zur Behandlung der CHC. Daher zeigen die erreichten SVR-Raten einen Vorteil für die FDC LDV/SOF.

Patienten mit CHC durch GT 3 und Zirrhose

Alle therapie-naiven Patienten mit CHC durch GT 3 und Zirrhose erreichten bei einer Anwendung der FDC LDV/SOF + RBV entsprechend der Zulassung – also über 24 Wochen – SVR. Vergleichbare SVR-Raten sind aus historischen Studien nicht bekannt. Es ist daher von einem Vorteil für die FDC LDV/SOF anzunehmen.

Ergebnisse zum Endpunkt UE

Ergebnisse aus nicht adjustierten ITCs

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu UE aus nicht adjustierten ITCs zeigt Tabelle 4-163.

Die Häufigkeit der betrachteten UE-Endpunkte war weitgehend unabhängig von der betrachteten Patientengruppe, weshalb sie nachfolgend zusammengefasst für alle Patientengruppen beschrieben werden und Ergebnisse für spezielle Patientengruppen (bspw. mit HIV-Ko-Infektion) nur dann hervorgehoben werden, wenn sie deutlich abweichen. Es werden zunächst die Ergebnisse dargestellt und daran anschließend die mögliche Verzerrung sowie der sich ergebende Zusatznutzen für die FDC LDV/SOF.

- **UE insgesamt**
 - Patienten mit CHC durch G 1 ohne HIV-Ko-Infektion variierte die Rate von UE insgesamt unter der FDC LDV/SOF bei 8-, 12- oder 24-wöchiger Anwendung zwischen rund 66 und rund 80%. Es ist eine Abhängigkeit der UE-Rate von der Therapiedauer zu erkennen. Unter den Vergleichstherapien, die in der Regel länger als 24 Wochen zum Einsatz kommen, lag die Rate von UE insgesamt bei mindestens 97%. Die RR-Werte lagen zwischen 0,67 und 0,85, die oberen Grenzen der 95%KI immer unter 1.

- Bei Patienten mit HIV-Ko-Infektion traten unter der FDC LDV/SOF bei allen Patienten UE auf, unter der Vergleichstherapie bei 96,5%. (RR=1,04 95%KI (1,02;1,05)).
- **SUE**
 - Die Häufigkeit von SUE lag unter der Behandlung mit der FDC LDV/SOF für 8, 12 oder 24 Wochen zwischen 0,47 und 8,29%. Die höheren Raten (5,5 und 8,29%) wurden jeweils bei 24-wöchiger Anwendung der FDC festgestellt. Für die Vergleichstherapie lag die Rate von SUE zwischen 7,1 und 16,6%. Es wurden RR zwischen 0,07 und 0,76 berechnet. Nur bei zwei Vergleichen schloss das 95%KI die 1 ein.
- **UE mit einer Schwere ≥ 3**
 - Für den Endpunkt UE mit einer Schwere ≥ 3 ist eine Gegenüberstellung zur Vergleichstherapie nur eingeschränkt möglich, da für die Vergleichstherapie kaum Ergebnisse aus historischen Studien vorliegen. Bei 8-, 12 oder 24-wöchiger Therapie mit der FDC LDV/SOF kam es bei 0,9 bis 9,7% der Patienten ohne HIV-Ko-Infektion zu UE mit einer Schwere ≥ 3 . Für die Vergleichstherapie liegen Ergebnisse nur für die responsegesteuerte Triple-Therapie mit TEL sowie die Behandlung mit PEG/RBV vor, die bei 38,9% bzw. 28,8% der Patienten zu UE mit einer Schwere ≥ 3 führten. Es wurden RR zwischen 0,02 und 0,34 berechnet, wobei die oberen Grenzen der 95%KI zwischen 0,09 und 0,52 lagen.
 - Bei Patienten mit einer HIV-Ko-Infektion kam es bei 8% zu UE mit einer Schwere ≥ 3 , wenn die FDC LDV/SOF angewendet wurde und bei 55,0%, wenn die Vergleichstherapie PEG/RBV eingesetzt wurde (RR=0,15, 95%KI (0,06;0,38)).
- **Abbruch wegen UE**
 - Ein Abbruch wegen UE trat bei 8-,12- oder 24-wöchiger Therapie mit der FDC LDV/SOF bei 0 bis 1,84% der Patienten auf. Bei der Vergleichstherapie wurde dieses UE deutlich häufiger, nämlich mit einer Häufigkeit von 9,0 bis 13,7% der Patienten beobachtet. Sofern RR berechnet werden konnten, lagen sie zwischen 0,04 und 0,2 (obere Grenze des 95%KI maximal 0,55).
- **Todesfälle**
 - Todesfälle wurden bei Anwendung der FDC LDV/SOF überhaupt nicht beobachtet und waren auch unter der Vergleichstherapie mit Häufigkeiten deutlich unter 1% selten.
- **Anämie**

- Eine Anämie trat als UE bei Anwendung der FDC LDV/SOF über 8, 12 oder 24 Wochen bei 0 bis 0,9% der Patienten auf. Für die Vergleichstherapie fanden sich Häufigkeitsraten zwischen 23,2 und 46,2%. Die RR lagen zwischen 0,01 und 0,03, wobei die obere Grenze des 95%KI maximal 0,17 war.

Für die Beurteilung der UE-Endpunkte sind Verzerrungen zu berücksichtigen, die sich aus der Methode der nicht adjustierten ITCs ergeben. Der Vergleich der *Patientencharakteristika* zwischen den jeweils berücksichtigten Studienarmen gibt keine Hinweise, dass die hier beobachteten Unterschiede größere Verzerrungen erwarten ließen. Verzerrungen sind hauptsächlich durch folgende andere Aspekte zu erwarten:

- Die Therapiedauer bei der FDC LDV/SOF mit 8 bis maximal 24 Wochen prinzipiell deutlich kürzer ist als mit den verschiedenen Regimen der Vergleichstherapie, wo bei responsegesteuerter Therapie die Dauer minimal 24 Wochen betragen kann, bei einem Großteil der Patienten jedoch 48 Wochen erreichen dürfte. Je länger eine Therapie dauert, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE, so dass sich durch die kurze Therapiedauer eine Verzerrung zugunsten der FDC LDV/SOF ergibt.
- Die Behandlung wurde in den randomisierten Studien mit der FDC LDV/SOF offen durchgeführt (mit Ausnahme der Studie GS-US-337-0121), in den Studien mit der Vergleichstherapie in der Regel verblindet. Die Richtung der Verzerrung ist nicht eindeutig vorherzusagen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass in den Studien mit der FDC die Patienten über die zu erwartenden gute Verträglichkeit informiert waren und daher UE seltener auftraten.

Von den genannten Verzerrungen sind insbesondere die Endpunkte UE insgesamt, SUE, UE mit einer Schwere ≥ 3 und Abbruch wegen UE betroffen. Für das UE Anämie ist es unwahrscheinlich, dass es von den diskutierten Verzerrungen betroffen ist. Wie die Ergebnisse aus den direkten Vergleichen der FDC LDV/SOF mit einer entsprechenden Therapie und zusätzlicher RBV-Gabe zeigen (s. Tabelle 4-165), ist die Anämie eindeutig mit der Gabe von RBV assoziiert und es lässt sich ab einer Therapiedauer von 12 Wochen keine Zeitabhängigkeit für dieses UE erkennen. Todesfälle traten unter Therapie mit der FDC nicht auf, unter Behandlung mit der Vergleichstherapie kam es ebenfalls nur zu wenigen Todesfällen. Unabhängig davon, ob für das Auftreten eine Verzerrung anzunehmen ist oder nicht, kann aufgrund der Seltenheit dieser UE ein möglicher Unterschied zwischen der FDC und der Vergleichstherapie nicht beurteilt werden. Nachfolgend wird für jeden UE-Endpunkt (außer Tod) ein Fazit hinsichtlich eines Vorteils der FDC LDV/SOF gezogen:

- Für **UE insgesamt** zeigen die RR und Konfidenzintervalle in fast allen durchgeführten Vergleichen einen Vorteil für die FDC LDV/SOF gegenüber der jeweiligen Vergleichstherapie an. Es zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit der Häufigkeit von UE unter der FDC LDV/SOF von der Therapiedauer. Ein Vorteil kann daher mittels der durchgeführten Vergleiche nicht eindeutig belegt werden.

- Für **SUE** sind die Ergebnisse aus den Studien mit der FDC LDV/SOF nicht einheitlich. Die höchsten Raten von SUE traten bei einer Therapiedauer von 24 Wochen auf, wo die Raten bei 5,5 bzw. 8,3% lagen. Bei einer Therapiedauer von 12 Wochen lag die Rate von SUE zwischen 0,7 und 1,7%.

Gegenüber TEL-basierten Therapien (SUE-Raten 8,2 bzw. 13,4%) zeigen die Vergleiche immer einen Vorteil für die FDC (RR zwischen 0,05 und 0,41, obere Grenzen der 95%KI zwischen 0,39 und 0,92) so dass sich ein Vorteil für die FDC LDV/SOF bei therapienaiven und therapieerfahrenden Patienten ergibt.

Unter einer BOC-basierten Therapie lag die SUE-Rate zwischen 9,9 und 10,8%. Für therapienaive Patienten zeigen die RR (0,14 bzw. 0,16; obere Grenzen der 95%KI 0,31 bzw. 0,43) einen dramatischen Effekt und damit einen Vorteil für die FDC LDV/SOF.

Der Vergleich gegenüber PEG/RBV (Vergleichstherapie bei therapienaiven Patienten mit GT 1-Infektion und mit Zirrhose) zeigt für die 12-wöchige Anwendung der FDC LDV/SOF einen dramatischen Effekt und damit einen Vorteil (RR 0,07, 95%KI (0,01;0,47)).

Der Vergleich mit PEG/RBV bei Patienten mit GT 1-Infektion und HIV-Ko-Infektion zeigt ebenfalls einen dramatischen Effekt und den Vorteil der FDC LDV/SOF (RR 0,12, 95%KI (0,02;0,85)).

- **UE mit einer Schwere ≥ 3** können gegenüber der Vergleichstherapie nur teilweise beurteilt werden. Der Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 gegenüber der responsegesteuerten TEL-basierten Therapie zeigt für die FDC einen dramatischen Effekt, so dass hier auch unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung ein Vorteil anzunehmen ist. Für den Vergleich bei therapienaiven Patienten mit Zirrhose zeigen sich uneinheitliche Ergebnisse gegenüber der Vergleichstherapie PEG/RBV. Unter Berücksichtigung möglicher Verzerrungen lässt sich ein Vorteil der FDC LDV/SOF für diese Patientengruppe nicht eindeutig zeigen. Für die Patientengruppe mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion liegt wiederum ein dramatischer Effekt vor.
- In den meisten Behandlungsarmen mit der FDC LDV/SOF kam es nicht zu einem **Abbruch wegen UE**. Wenn Therapieabbrüche wegen UE auftraten, war die Rate mit 0,45 bzw. 1,84% gering. Unabhängig von Behandlungsdauer und Patientengruppe zeigte sich also für die FDC immer eine niedrige Abbruchrate. Unter der Vergleichstherapie dagegen kam es bei 8,96 bis 14,58% der Patienten zu einem Therapieabbruch. Auch unter Berücksichtigung möglicher Verzerrungen ist hier ein dramatischer Effekt für alle Patientengruppen festzustellen und daher von einem Vorteil für die FDC LDV/SOF auszugehen.

- Zu **Anämien** kam es unter einer Therapie mit der FDC LDV/SOF entweder gar nicht oder die Rate lag bei 1%. Unter der Vergleichstherapie traten Anämien dagegen regelmäßig mit einer Häufigkeit zwischen 23,2 und 47,8% auf. Verzerrungen spielen hier für den durchgeführten Vergleich kaum eine Rolle und der direkte Vergleich der FDC mit der RBV-Komponente (siehe Tabelle 4-165) zeigt, dass Anämien nicht zum UE-Spektrum gehören, dass von der FDC LDV/SOF zu erwarten ist. Daher ist in Bezug auf diesen Endpunkt ein Vorteil der FDC LDV/SOF gegenüber der Vergleichstherapie für alle Patientengruppen abzuleiten.

Tabelle 4-163: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen UE, SUE und UE mit einer Schwere ≥ 3 : nicht adjustierte ITCs

Patienten- gruppe	FDC LDV/SOF	Vergleichs- therapie	UE			SUE			UE ≥ 3		
			LDV/SO F Pat. mit Er- eignis (%)	ZVT Pat. mit Er- eignis(%)	RR [95 %KI]	LDV/SO F Pat. mit Er- eignis (%)	ZVT Pat. mit Er- eignis (%)	RR [95 %KI]	LDV/SO F Pat. mit Er- eignis (%)	ZVT Pat. mit Er- eignis (%)	RR [95 %KI]
TN GT 1	LDV/SOF 8W	BOC/PEG/RBV RGT	66,38%	98,85%	0,67 [0,61;0,74]	1,70%	10,83%	0,16 [0,06;0,43]	-	-	-
TN GT 1	LDV/SOF 8W	TEL/PEG/RBV RGT	66,38%	98,83%	0,67 [0,61;0,74]	1,70%	8,23%	0,21 [0,08;0,55]	0,85%	39,86%	0,02 [0,01;0,09]
TN GT 1	LDV/SOF 8W	PI/PEG/RBV	66,38%	98,84%	0,67 [0,61;0,74]	1,70%	8,80%	0,19 [0,07;0,52]	0,85%	39,86%	0,02 [0,01;0,09]
TN GT 1	LDV/SOF 12W	BOC/PEG/RBV RGT	73,72%	98,85%	0,75 [0,71;0,79]	1,56%	10,83%	0,14 [0,07;0,31]	-	-	-
TN GT 1	LDV/SOF 12W	TEL/PEG/RBV RGT	73,72%	98,83%	0,75 [0,71;0,79]	1,56%	8,23%	0,19 [0,09;0,4]	2,45%	39,86%	0,06 [0,03;0,11]
TN GT 1	LDV/SOF 12W	PI/PEG/RBV	73,72%	98,84%	0,75 [0,71;0,79]	1,56%	8,80%	0,18 [0,08;0,37]	2,45%	39,86%	0,06 [0,03;0,11]
TN GT 1	LDV/SOF 12W	PEG/RBV 48W	80,84%	97,82%	0,83 [0,77;0,88]	0,47%	7,14%	0,07 [0,01;0,47]	1,87%	28,75%	0,07 [0,02;0,17]
TN GT 1	LDV/SOF 24W	PEG/RBV 48W	82,03%	97,82%	0,84 [0,79;0,89]	8,29%	7,14%	1,16 [0,72;1,88]	9,68%	28,75%	0,34 [0,22;0,52]
TE GT 1	LDV/SOF 12W	TEL/PEG/RBV	63,04%	98,15%	0,64 [0,57;0,73]	0,72%	13,4%	0,05 [0,01;0,39]	-	-	-
TE GT 1	LDV/SOF 12W	BOC/PEG/RBV RGT	63,04%	98,77%	0,64 [0,56;0,73]	0,72%	9,9%	0,07 [0,01;0,55]	-	-	-
TE GT 1	LDV/SOF 24W	TEL/PEG/RBV	83,42%	98,2%	0,85 [0,8;0,91]	7,49%	13,4%	0,56 [0,33;0,96]	-	-	-
TE GT 1	LDV/SOF 24W	BOC/PEG/RBV RGT	83,42%	98,8%	0,84 [0,79;0,9]	7,49%	9,9%	0,76 [0,38;1,5]	-	-	-
TN GT 1 und HIV-Ko- Infektion	LDV/SOF 12W	PEG/RBV 48W	100,00%	96,49%	1,04 [1,02;1,05]	2,00%	16,62%	0,12 [0,02;0,85]	8,00%	54,95%	0,15 [0,06;0,38]

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

Patienten- gruppe	FDC LDV/SOF	Vergleichs- therapie	UE			SUE			UE ≥3		
			LDV/SO F Pat. mit Er- eignis (%)	ZVT Pat. mit Er- eignis(%))	RR [95%KI]	LDV/SO F Pat. mit Er- eignis (%)	ZVT Pat. mit Er- eignis (%)	RR [95%KI]	LDV/SO F Pat. mit Er- eignis (%)	ZVT Pat. mit Er- eignis (%)	RR [95%KI]
Abkürzungen: BOC: Boceprevir; PEG: Peginterferon; PI: Proteasehemmer; SOF: Sofosbuvir; RBV: Ribavirin; TEL: Telaprevir; W: Wochen											

Tabelle 4-164: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zu Abbruch wegen UE, Tod und Anämie: nicht adjustierte ITCs

Patienten- gruppe	FDC LDV/SOF	Vergleichs- therapie	Abbruch wegen UE			Tod			Anämie		
			LDV/SO F Pat. mit Er- eignis (%)	ZVT Pat. mit Er- eignis(%))	RR [95 %KI]	LDV/SO F Pat. mit Er- eignis (%)	ZVT Pat. mit Er- eignis (%)	RR [95 %KI]	SOF Pat. mit Er- eignis (%)	ZVT Pat. mit Er- eignis (%)	RR [95 %KI]
TN GT 1	LDV/SOF 8W	BOC/PEG/RBV RGT	0,00%	12,44%	-	0,00%	0,00%	-	0,85%	27,27%	0,03 [0,01;0,13]
TN GT 1	LDV/SOF 8W	TEL/PEG/RBV RGT	0,00%	8,96%	-	0,00%	0,19%	-	0,85%	40,09%	0,02 [0,01;0,08]
TN GT 1	LDV/SOF 8W	PI/PEG/RBV	0,00%	10,18%	-	0,00%	0,19%	-	0,85%	39,57%	0,02 [0,01;0,09]
TN GT 1	LDV/SOF 12W	BOC/PEG/RBV RGT	0,45%	12,44%	0,04 [0,01;0,15]	0,00%	0,00%	-	0,45%	27,27%	0,02 [0;0,07]
TN GT 1	LDV/SOF 12W	TEL/PEG/RBV RGT	0,45%	8,96%	0,05 [0,01;0,2]	0,00%	0,19%	-	0,45%	40,09%	0,01 [0;0,04]
TN GT 1	LDV/SOF 12W	PI/PEG/RBV	0,45%	10,18%	0,04 [0,01;0,18]	0,00%	0,19%	-	0,45%	39,57%	0,01 [0;0,04]
TN GT 1 mit Zirrhose	LDV/SOF 12W	PEG/RBV 48W	0,00%	9,00%	-	0,00%	0,12%	-	0,00%	23,18%	-
TN GT 1 mit Zirrhose	LDV/SOF 24W	PEG/RBV 48W	1,84%	9,00%	0,2 [0,08;0,55]	0,00%	0,12%	-	0,00%	23,18%	-
TE GT 1	LDV/SOF 12W	TEL/PEG/RBV	0,00%	13,69%	-	0,00%	0,00%	-	0,00%	37,08%	-
TE GT 1	LDV/SOF 12W	BOC/PEG/RBV RGT	0,00%	8,02%	-	0,00%	0,62%	-	0,00%	43,21%	-

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

Patienten- gruppe	FDC LDV/SOF	Vergleichs- therapie	Abbruch wegen UE			Tod			Anämie		
			LDV/SO F Pat. mit Er- eignis (%)	ZVT Pat. mit Er- eignis(%)	RR [95%KI]	LDV/SO F Pat. mit Er- eignis (%)	ZVT Pat. mit Er- eignis (%)	RR [95%KI]	SOF Pat. mit Er- eignis (%)	ZVT Pat. mit Er- eignis (%)	RR [95%KI]
TE GT 1	LDV/SOF 24W	TEL/PEG/RBV	0,00%	13,69%	-	0,00%	0,00%	-	1,07%	37,1%	0,03 [0,01;0,11]
TE GT 1	LDV/SOF 24W	BOC/PEG/RBV RGT	0,00%	8,02%	-	0,00%	0,62%	-	1,07%	43,2%	0,02 [0,01;0,1]
TN GT 1 und HIV-Ko- Infektion	LDV/SOF 12W	PEG/RBV 48W	0,00%	10,97%	-	0,00%	0,60%	-	0,00%	32,57%	-
Abkürzungen: BOC: Boceprevir; GT: Genotyp, LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, PEG: Peginterferon; PI: Proteasehemmer; RBV: Ribavirin; TEL: Telaprevir; TE: Therapieerfahrene Patienten, TN: Therapienaive Patienten, UE, unerwünschtes Ereignis, W: Wochen											

Ergebnisse zum direkten Vergleich der FDC LDV/SOF vs. RBV

Neben den nicht adjustierten ITCs wurden UE insgesamt sowie UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5% auch im direkten Vergleich der FDC LDV/SOF mit den jeweils korrespondierenden Studienarmen mit zusätzlicher RBV-Gabe untersucht. Diese Vergleiche beziehen sich somit jeweils auf die gleiche Behandlungsdauer. RBV ist obligater Bestandteil aller betrachteten Regime der Vergleichstherapie. So kann durch diese direkten Vergleiche zumindest beurteilt werden, welche UE durch die RBV-Komponente der Vergleichstherapie zu erwarten sind. Die Ergebnisse der direkten Vergleiche fasst Tabelle 4-165 zusammen.

- Für die Häufigkeit von **UE insgesamt** ergab sich kein eindeutiger Hinweis auf eine geringere Rate durch die Anwendung der FDC LDV/SOF allein. UE traten bei 67,0 bis 82,0% der Patienten auf. Bei zusätzlicher Gabe von RBV waren 77,0 bis 93,1% der Patienten betroffen. Die berechneten RR lagen zwischen 0,77 und 0,94 und die oberen Grenzen der 95%KI lagen nur bei zwei Vergleichen unter 1.
- Unabhängig von der Dauer der Therapie mit der FDC LDV/SOF berichteten 20,9 bis 24,4% der Patienten über **Fatigue als UE**. Bei zusätzlicher Gabe von RBV wurde dieses UE für 34,7 bis 45,0% der Patienten berichtet. Daraus berechneten sich RR zwischen 0,53 und 0,63, wobei die oberen Grenzen der 95%KI maximal 0,84 erreichten.
- Ein deutlicher Unterschied fand sich außerdem für eine **Anämie** als UE. Die Häufigkeit lag bei Therapie mit der FDC LDV/SOF zwischen 0 und 0,9%. Bei zusätzlicher Gabe von RBV wurde bei 7,9 bis 11,5% der Patienten festgestellt. Das RR wurde entweder nicht berechnet oder es lag bei 0,08 (95%KI 0,01;0,64) bzw. 0,12 (95%KI 0,03;0,51).

Die durchgeführten Vergleiche zeigen einen Vorteil der FDC LDV/SOF gegenüber der RBV-Komponente der Vergleichstherapien für die UE Fatigue und Anämie.

Tabelle 4-165: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zu UE und Anämie: direkter Vergleich LDV/SOF vs. RBV

Studie	Patientengruppe	Therapie-dauer	UE			Fatigue			Anämie		
			LDV/SOF Pat. mit Ereignis (%)	LDV/SOF+ RBV Pat. mit Ereig- nis (%)	RR [95%KI]	LDV/SO F Pat. mit Ereignis (%)	LDV/SO F+RBV Pat. mit Ereignis (%)	RR [95%KI]	LDV/SOF Pat. mit Ereignis (%)	LDV/SOF+ RBV Pat. mit Ereig- nis (%)	RR [95%KI]
ION-1	Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1	12 W	80,8	86,2	0,94 [0,86;1,02]	21,5	36,4	0,59 [0,43;0,81]	0	11,5	n.b.
ION-1	Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1	24 W	82,0	93,1	0,88 [0,82;0,95]	24,4	38,7	0,63 [0,47;0,84]	0	10,1	n.b.
ION-2	Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1	12 W	67,0	86,5	0,77 [0,67;0,9]	21,1	40,5	0,52 [0,34;0,8]	0	8,1	n.b.
ION-2	Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1	24 W	80,1	90,1	0,9 [0,8;1]	23,9	45,0	0,53 [0,36;0,78]	0,9	10,8	0,08 [0,01;0,64]
ION-3	Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1	8 W	68,4	76,9	0,89 [0,79;1]	20,9	34,7	0,6 [0,44;0,83]	0,9	7,9	0,12 [0,03;0,51]
CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp, LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, UE, unerwünschtes Ereignis, W: Wochen											

Weitere Ergebnisse

Patienten mit CHC durch GT 1 und dekompenzierter Zirrhose

Die Ergebnisse der Studie SOLAR-1 zeigen, dass auch für Patienten mit dekompenzierter Zirrhose (vor Lebertransplantation) sowie Patienten nach Lebertransplantation die Anwendung der FDC LDV/SOF + RBV über 24 Wochen sehr gut verträglich ist und es nur in Einzelfällen zu SUE kommt, die direkt auf die Therapie zurückzuführen sind. Abbrüche wegen UE traten ebenfalls nur in Einzelfällen auf.

Für Patienten mit dekompenzierter Zirrhose gibt es derzeit keine erprobte Therapieoption zur Elimination des HCV. Die UE-Daten aus der Studie SOLAR-1 können daher keiner Therapie gegenübergestellt werden und somit sind auch Aussagen zum möglichen Vorteil der FDC LDV/SOF nicht möglich.

Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergebnisse zum direkten Vergleich der FDC LDV/SOF vs. RBV

Wie für UE konnte auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der FDC LDV/SOF im direkten Vergleich einer jeweils entsprechenden Therapie mit zusätzlicher Gabe von RBV gegenübergestellt werden. So kann der Zusatznutzen der FDC LDV/SOF in Bezug auf die Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt zumindest für die RBV-Komponente der Vergleichstherapie-Regime eingeschätzt werden.

Ergebnisse zur Beurteilung der Lebensqualität liegen aus den Studien vor, in denen Patienten mit CHC durch GT 1 behandelt wurden. In allen drei Studien lag die Rücklaufquote (ausgenommen WPAI Activity Impairment) mindestens bei rund 90%. Aus allen drei Studien ergibt sich ein sehr ähnliches Bild: Während sich unter der Therapie mit der FDC allein die Beurteilung der Lebensqualität bei Anwendung aller Instrument im Therapieverlauf und bei Therapieende im Vergleich zum Ausgangswert verbessert, wird die Änderung in den jeweiligen RBV-Armen regelmäßig signifikant schlechter beurteilt. D.h., unter zusätzlicher RBV-Therapie verschlechtert sich die Lebensqualität oder die Besserung ist geringer als bei alleiniger Anwendung der FDC LDV/SOF. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse für die Änderung bei Therapieende im Vergleich zum Ausgangswert zeigt Tabelle 4-166.

- **SF-36 PCS:** Für die FDC LDV/SOF allein ergab sich immer eine bessere Bewertung der Lebensqualität bei Therapieende, bei zusätzlicher Gabe von RBV wurde in – mit zwei Ausnahmen – die Lebensqualität bei Therapieende schlechter beurteilt. Bis auf einen Vergleich unterschied sich der Änderungswert Therapieende vs. Ausgangswert zwischen den Behandlungsarmen signifikant.
- **SF-36 MCS:** Unter der FDC LDV/SOF allein zeigt der SF-36 MCS immer eine bessere Beurteilung der Lebensqualität bei Therapieende an, bei gleichzeitiger Gabe von RBV ist die Beurteilung mit diesem Instrument immer schlechter. Die Änderungswert

te Therapieende vs. Ausgangswert unterscheiden sich immer signifikant zwischen den Behandlungsarmen.

- **Overall CLDQ-HCV:** Auch mit diesem Instrument wird die Lebensqualität bei Behandlung mit der FDC LDV/SOF allein bei Therapieende immer besser beurteilt als bei der Ausgangsbeurteilung. Bei zusätzlicher Gabe von RBV ist die Beurteilung in vier von fünf Vergleichen ebenfalls besser, doch ist das Ausmaß der Besserung jeweils signifikant geringer als unter der FDC LDV/SOF allein.
- **FACIT-F Total Score:** Die Beurteilung der Fatigue mit dem Instrument FACIT-F ergibt für die Anwendung der FDC LDV/SOF allein bei Therapieende immer eine Besserung gegenüber dem Ausgangswert. Bei gleichzeitiger Gabe von RBV ist die Beurteilung in vier von fünf Vergleichen schlechter als zu Beginn und es ergeben sich für den direkten Vergleich mit der FDC LDV/SOF allein signifikante Unterschiede der Änderungswerte.
- **WPAI Work Impairment:** Bei Anwendung der FDC LDV/SOF wird zum Therapieende im Vergleich zum Ausgangswert in vier von fünf Vergleichen eine geringere Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität angegeben als zu Beginn. Bei zusätzlicher Gabe von RBV war die Beeinträchtigung immer höher. Die Änderungswerte unterscheiden sich bei vier von fünf Vergleichen signifikant zwischen den Behandlungsarmen.
- **WPAI Activity Impairment:** Auch die Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität wurde unter der FDC LDV/SOF allein bei Therapieende immer als geringer eingestuft als bei der Angangserhebung. Bei zusätzlicher Gabe von RBV wurde dagegen in vier von fünf Vergleichen die Beeinträchtigung bei Therapieende höher eingeschätzt als zu Beginn. Die Änderungswerte unterschieden sich immer signifikant zwischen den Behandlungsarmen.

Alle direkten Vergleiche der FDC LDV/SOF gegenüber der RBV-Komponente der Vergleichstherapie (repräsentiert durch einen Vergleich gegenüber LDV/SOF plus RBV) zeigen mit allen eingesetzten Instrumenten zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dass es unter der FDC LDV/SOF allein zu einer Besserung im Verlauf der Behandlung kommt. Bei zusätzlicher Gabe von RBV verschlechtert sich dagegen mehrheitlich die Lebensqualität im Verlauf der Behandlung. Daraus ergibt sich ein Vorteil für die FDC LDV/SOF gegenüber der RBV-Komponente der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-166: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: direkter Vergleich LDV/SOF vs. RBV; jeweils Änderungswerte Therapieende vs. Ausgangswert

Studie	Patienten- gruppe	Therapiedauer	Instrument	LDV/SOF Ände- rungswert MW (SD)	LDV/SOF+RBV Änderungswert MW (SD)	p-Wert LDV/SOF vs. LDV/SOF+RBV
ION-1 (Part B)	TN GT1	12 Wochen	SF-36 PCS	0,9 (6,17)	-0,8 (7,27)	0,011
ION-1	TN GT1	24 Wochen	SF-36 PCS	1,5 (8,41)	0,1 (6,73)	0,19
ION-2	TE GT1	12 Wochen	SF-36 PCS	2,5 (5,45)	-0,2 (6,78)	<0,001
ION-2	TE GT1	24 Wochen	SF-36 PCS	2,0 (5,94)	-0,6 (6,72)	0,007
ION-3	TN GT1	8 Wochen	SF-36 PCS	1,5 (5,86)	0,7 (7,42)	0,022
ION-1 (Part B)	TN GT1	12 Wochen	SF-36 MCS	1,7 (9,54)	-1,7 (10,98)	0,019
ION-1	TN GT1	24 Wochen	SF-36 MCS	1,8 (11,02)	-2,0 (8,93)	< 0,001
ION-2	TE GT1	12 Wochen	SF-36 MCS	1,8 (6,92)	-1,2 (9,43)	0,010
ION-2	TE GT1	24 Wochen	SF-36 MCS	1,7 (10,19)	-3,0 (10,42)	0,001
ION-3	TN GT1	8 Wochen	SF-36 MCS	2,1 (9,16)	-3,4 (10,16)	<0,001
ION-1	TN GT1	12 Wochen	Overall CLDQ-HCV	0,4 (0,86)	0,1 (0,90)	0,001
ION-1	TN GT1	24 Wochen	Overall CLDQ-HCV	0,4 (0,97)	0,2 (1,03)	0,033
ION-2	TE GT1	12 Wochen	Overall CLDQ-HCV	0,4 (0,75)	0,1 (0,97)	0,019
ION-2	TE GT1	24 Wochen	Overall CLDQ-HCV	0,4 (0,75)	0,0 (0,82)	< 0,001
ION-3	TN GT1	8 Wochen	Overall CLDQ-HCV	0,4 (0,76)	0,2 (0,91)	<0,001
ION-1	TN GT1	12 Wochen	FACIT-F Total Score,	6,8 (19,74)	-2,4 (23,46)	<0,001
ION-1	TN GT1	24 Wochen	FACIT-F Total Score,	6,9 (22,82)	0,7 (22,77)	0,008
ION-2	TE GT1	12 Wochen	FACIT-F Total Score,	7,3 (14,76)	-0,9 (23,60)	<0,001
ION-2	TE GT1	24 Wochen	FACIT-F Total Score,	8,4 (19,45)	-2,3 (23,79)	< 0,001
ION-3	TN GT1	8 Wochen	FACIT-F Total Score,	6,4 (17,28)	-1,8 (24,32)	<0,001

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

Studie	Patienten- gruppe	Therapiedauer	Instrument	LDV/SOF Ände- rungswert MW (SD)	LDV/SOF+RBV Änderungswert MW (SD)	p-Wert LDV/SOF vs. LDV/SOF+RBV
ION-1	TN GT1	12 Wochen	WPAI ¹⁾ Work Impairment	-1,4 (19,45)	8,2 (24,64)	<0,001
ION-1	TN GT1	24 Wochen	WPAI ¹⁾ Work Impairment	-3,6 (23,09)	6,4 (26,71)	0,001
ION-2	TE GT1	12 Wochen	WPAI ¹⁾ Work Impairment	1,1 (18,14)	3,3 (24,05)	0,64
ION-2	TE GT1	24 Wochen	WPAI ¹⁾ Work Impairment	-5,0 (24,32)	3,4 (20,22)	0,010
ION-3	TN GT1	8 Wochen	WPAI ¹⁾ Work Impairment	-3,3 (17,44)	5,3 (28,06)	0,001
ION-1	TN GT1	12 Wochen	WPAI ¹⁾ Activity Impairment	-2,7 (23,87)	3,6 (27,34)	0,001
ION-1	TN GT1	24 Wochen	WPAI ¹⁾ Activity Impairment	-6,4 (27,19)	0,6 (27,57)	0,004
ION-2	TE GT1	12 Wochen	WPAI ¹⁾ Activity Impairment	-5,5 (17,76)	1,7 (28,56)	0,045
ION-2	TE GT1	24 Wochen	WPAI ¹⁾ Activity Impairment	-7,2 (24,47)	-0,8 (26,96)	0,038
ION-3	TN GT1	8 Wochen	WPAI ¹⁾ Activity Impairment	-4,9 (22,84)	1,7 (27,05)	<0,001
1) Version Hepatitis C GT: Genotyp; CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV, FACIT-F: Fatigue Index, LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, SF-36 MCS: Short Form Health Survey – Mental Component Score, SF-36 PCS: Short Form Health Survey – Physical Component Score, TE: therapieerfahren, TN: therapi- enaiv, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment: Hepatitis C						

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Im vorliegenden Dossier wurden Unterlagen eingereicht, die unterschiedlichen Evidenzstufen zuzuordnen sind.

Im Abschnitt 4.3.2 werden Ergebnisse aus nicht adjustierten ITCs vorgelegt. Diese Vergleiche werden im 5. Kapitel der Verfahrensordnung keiner Evidenzstufe zugeordnet. Die hier vorgelegten nicht adjustierten ITCs basieren nahezu ausschließlich auf randomisierten Studien. Allerdings ist aufgrund der methodisch bedingten Einschränkungen eine geringere Evidenzstufe als für RCTs anzunehmen (Stufe I). Die Evidenzstufe nicht adjustierter ITCs ist am ehesten vergleichbar mit der von retrospektiv vergleichenden Studien (Evidenzstufe III).

Im Abschnitt 4.3.2 sind Ergebnisse aus RCT dargestellt. Diese sind der Evidenzstufe Ib zuzuordnen.

Außerdem werden im Abschnitt 4.3.2 Ergebnisse aus den randomisierten klinischen Studien zu FDC LDV/SOF und aus anderen nicht vergleichenden Studien dargestellt. Diese sind den Evidenzstufen Ib bzw. IV zuzuordnen.

Aussagekraft der Nachweise

Aussagekraft der Nachweise basierend auf nicht adjustierten indirekten Vergleichen

Zur Beurteilung der Aussagekraft der nicht adjustierten indirekten Vergleiche müssen insbesondere folgende Faktoren berücksichtigt werden:

- Art der Erkrankung und übliche Behandlung
- Vergleichbarkeit der in den Studien untersuchten Patienten
- Vergleichbarkeit der in den Studien untersuchten Therapieregime
- Qualität der eingeschlossenen Studien
- Verzerrungspotenzial auf Ebene der betrachteten Endpunkte
- Ausmaß der Effekte
- Konsistenz der Ergebnisse zwischen den eingeschlossenen Studien

Art der Erkrankung und übliche Behandlung

Die hier im Mittelpunkt stehenden Erkrankung CHC ist international einheitlich klar definiert. Diagnostiziert wird die Erkrankung ebenfalls international einheitlich durch den Nachweis von HCV-RNA, wozu in der Regel einheitliche und standardisierte Nachweisverfahren eingesetzt werden. Auch die Charakterisierung der Patienten erfolgt üblicherweise einheitlich, wobei insbesondere folgende wichtige Faktoren berücksichtigt werden: HCV-Genotyp, Status in Bezug auf eine antivirale Vorbehandlung, Vorhandensein einer Zirrhose, Ko-Infektion mit dem HIV und HCV-Viruslast. Auch bei der Behandlung der Erkrankung wird international einheitlich vorgegangen. Es werden weitgehend einheitliche standardisierte Therapieregime eingesetzt und der Therapieerfolg wird durch den Nachweis bzw. fehlenden Nachweis von HCV-RNA überprüft. Es liegen damit Bedingungen vor, die wenig Einfluss durch die jeweilige nationale Versorgungssituation oder individuelle Präferenzen der Behandler bei der Therapie zulassen.

Vergleichbarkeit der in den Studien untersuchten Patienten

Bedingung für den Einschluss von Studien in die nicht adjustierten ITCs war, dass die Populationen in Bezug auf bekannte Einflussfaktoren möglichst ähnlich waren. In Bezug auf den Endpunkt SVR mussten die Patienten in folgenden Charakteristika übereinstimmen: HCV-Genotyp, Status der Vorbehandlung, HIV-Ko-Infektion. Soweit möglich wurden auch im Hinblick auf den Zirrhosestatus vergleichbare Populationen gewählt. Mögliche Verzerrungen durch unterschiedliche Patientencharakteristika werden diskutiert und ggf. berücksichtigt.

Studien, die ausschließlich mit asiatischen Patienten (insbesondere Studien, die in Japan, Taiwan und China durchgeführt wurden) wurden ausgeschlossen, weil das Ansprechen dieser Patienten auf eine antivirale Therapie der CHC von dem bei Kaukasiern abweicht. Studien mit asiatischen Patienten mit CHC werden in der Regel ausschließlich in einem Land durchgeführt. Die Ergebnisse sind – anders als bei multinationalen Studien – nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Vergleichbarkeit der in den Studien untersuchten Therapieregime

Für die nicht adjustierten ITCs wurden nur solche Studien bzw. Studienarme berücksichtigt, in denen die Dosierung und Anwendungsdauer möglichst exakt den Vorgaben der deutschen Fachinformationen entsprach. Auch aus diesem Grund wurden Studien mit ausschließlich asiatischen Patienten ausgeschlossen, da bei diesen Patienten RBV regelmäßig niedriger dosiert wird als bei kaukasischen Patienten üblich.

Durch unterschiedliche Therapiedauer kann sich insbesondere bei der Analyse von UE eine Verzerrung ergeben. Mögliche Verzerrungen dieser Art wurden diskutiert und ggf. bei der Beurteilung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Qualität der eingeschlossenen Studien

Die Qualität der eingeschlossenen Studien ist sicher unterschiedlich, doch mehrheitlich als hoch zu bezeichnen. Für alle Studien waren die Kriterien zum Einschluss bzw. Ausschluss von Patienten hinreichend beschrieben und in allen Studien wurden klar definierte Patienten-

populationen untersucht. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene spielt für die nicht adjustierten ITCs keine Rolle, da einzelne Arme aus den Studien herausgegriffen werden und zum Vergleich Studienarmen bzw. Patientengruppen aus den Studien mit der FDC LDV/SOF gegenüber gestellt werden.

Verzerrungspotenzial auf Ebene der betrachteten Endpunkte

Das Verzerrungspotenzial für die betrachteten Endpunkte ist unterschiedlich einzuschätzen. Für den Endpunkt SVR ist davon auszugehen, dass er weitgehend verzerrungsfrei – auch über unterschiedliche Studien hinweg – betrachtet werden kann. Die Operationalisierung für den Endpunkt SVR war in allen betrachteten Studien nahezu identisch und es wurde in den meisten Studien das gleiche Testverfahren eingesetzt. SVR ist definiert als fehlender Nachweis der HCV-RNA zu einem bestimmten Zeitpunkt (in der Regel 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende). Wie bereits ausgeführt gibt es bei dieser ja/nein-Entscheidung keinerlei Interpretationsspielraum durch die Behandler. Es ist auch nahezu ausgeschlossen, dass Placebo-Effekte einen Einfluss auf diesen Endpunkt haben. Die SVR-Raten sollten daher überwiegend von den Patientencharakteristika und der Art der Therapie abhängen. Wie oben ausgeführt, wurde versucht, diese Parameter durch die Auswahl der Studien so gut wie möglich zu kontrollieren.

Für UE-Endpunkte ist das Verzerrungspotenzial größer, da in den wenigsten Studien zur Erhebung und Kodierung dieses Endpunkts genauere Angaben gemacht wurden. Für bestimmte unerwünschte Ereignisse mit anzunehmenden hohen Placebo- bzw. Nocebo-Effekten (z.B. Schlaflosigkeit, Angst, psychiatrische Ereignisse) ist sicher ein beträchtliches Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Für bestimmte Endpunkte ist für den Endpunkt an sich von einem geringeren Verzerrungspotenzial auszugehen, was die Aussagekraft der nicht adjustierten ITCs erhöht. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur UE berücksichtigt, bei dem davon ausgegangen werden kann, dass das Verzerrungspotenzial endpunktbezogen relativ gering ist (UE-Rate insgesamt, UE mit einer Schwere ≥ 3 , SUE, Abbrüche wegen UE, Anämie).

Andere Verzerrungen, die endpunktunabhängig bestehen, werden bei der Analyse der UE diskutiert und ggf. bei der Beurteilung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Ausmaß der Effekte

Für die Aussagekraft nicht adjustierter ITCs muss auch das Ausmaß der Effekte bzw. die durch den Vergleich ermittelten Unterschiede berücksichtigt werden. Bei geringen Effekten bzw. Unterschieden ist von einer geringen Aussagekraft auszugehen. Bei ausgeprägten Unterschieden ist die Aussagekraft höher, denn hier spielen zufällige Effekte eine geringere Rolle. Bei den hier untersuchten Endpunkten sind die Unterschiede vielfach ausgeprägt, teilweise aber sogar dramatisch (bspw. SVR-Raten von 86-100% unabhängig von den Patientencharakteristika, mehr als zehnfach geringere Abbruchraten wegen UE oder mehr als zehnfach geringere Häufigkeit von Anämien). Bei dramatischen Effekten können indirekte Vergleiche genügend Sicherheit bieten um einen Zusatznutzen abzuleiten (10).

Konsistenz der Ergebnisse zwischen den eingeschlossenen Studien

Für die Aussagekraft der nicht adjustierten ITCs spielt schließlich auch die Konsistenz der Ergebnisse zwischen den einzelnen Studien eine Rolle. In die historischen Vergleiche wurde eine Vielzahl von Studien eingeschlossen. Über vergleichbare Studien hinweg fanden sich bzgl. SVR-Raten und wichtiger UE-Endpunkte weitgehend konsistente Ergebnisse.

Fazit zur Aussagekraft der historischen Vergleiche

Für die hier vorgelegten Vergleiche ist die Aussagekraft in der Regel mindestens als Anhaltspunkt einzustufen. Für einen Großteil der Vergleiche werden mehrere Studien berücksichtigt, die konsistente Ergebnisse zeigen. Bei Vorliegen dramatischer Effekte, aufgrund der teilweise erheblichen Unterschiede zwischen den verglichenen Therapien, jedoch vielfach auch als Hinweis. Dramatische Effekte werden wie folgt definiert (in Anlehnung an (10)):

- **Für SVR ist RR in Bezug auf Non-Responder maximal 0,2**

Begründung: Laut IQWiG-Methodenpapier ist die Definition des dramatischen Effekts nicht starr definiert. Das Erreichen von SVR bedeutet für die Patienten, dass das HCV dauerhaft eliminiert ist, damit das Fortschreiten der virusbedingten Leberentzündung gestoppt wird und das damit verbundene Risiko der fortschreitenden Morbidität und erhöhten Mortalität vermindert wird. Es handelt sich nicht um eine vorhersagbare Verlängerung der Lebenserwartung um einen bestimmten Zeitraum. Laut IQWiG Methodenpapier (10) dient die Operationalisierung zur Einordnung eines dramatischen Effekts nach Glasziou et al. (203) als Orientierung. Demnach ist ein beobachteter Effekt dann als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen, wenn er auf dem Niveau von 1% signifikant ist und als relatives Risiko ausgedrückt den Wert 10 übersteigt (bzw. den Wert 1/10 unterschreitet). Simulationen legen sogar nahe, dass unplausibel große Assoziationen, sowohl zwischen der Behandlung und dem Störfaktor als auch zwischen dem Störfaktor und dem Behandlungsergebnis im allgemeinen erforderlich sind, um Risiken jenseits relativer Raten von 5-10 zu erklären (203).

Zum Nachweis des dramatischen Effekts in Bezug auf SVR siehe unterhalb des nächsten Aufzählungspunkts unter der Zwischenüberschrift „Zusatznutzen der FDC LDV/SOF gegenüber der Vergleichstherapie hinsichtlich des Anteils von Non-Respondern“.

- **In Bezug auf UE ist RR maximal 0,2**

Begründung: entspricht den Ausführungen im IQWiG-Methodenpapier, wonach ein beobachtetes RR von 5 bis 10 nicht mehr allein durch Störgrößen allein erklärbar ist. Da hier UE betrachtet werden, die vermieden werden sollen, muss für das RR der Reziprokwert von 5 als Grenze gewählt werden.

Zusatznutzen der FDC LDV/SOF gegenüber der Vergleichstherapie hinsichtlich des Anteils von Non-Respondern

- Im Abschnitt 4.3.2.3.3.1 werden für den Endpunkt SVR die Ergebnisse in Bezug auf den jeweiligen Anteil von Respondern dargestellt, also der Anteil von Patienten, die SVR erreicht haben. Auf diesen Ergebnissen basiert die oben dargestellte Ableitung für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, für die der Nachweis dramatischer Effekte relevant ist, da für den Endpunkt SVR für den Nachweis des Zusatznutzens nicht adjustierte ITCs durchgeführt wurden.
- Entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG (12) wurde neben dem Anteil der Responder auch der jeweilige Anteil von Non-Respondern berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-167 zusammengefasst.
- Unter Therapie mit der FDC LDV/SOF liegt der Anteil von Patienten, die kein SVR erreichen, zwischen 0,9 und 8%. Unter der Vergleichstherapie erreichen dagegen zwischen 22 und rund 74% der Patienten SVR nicht. Aus den jeweiligen Vergleichen ergeben sich für die Non-Responder RR zwischen 0,02 und 0,27. Nach der Operationalisierung eines dramatischen Effekts durch das IQWiG (10) liegt ein dramatischer Effekt vor, wenn das RR zwischen 5 und 10 liegt, da ein beobachteter Effekt in diesem Fall nicht mehr allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden kann. Für die Betrachtung von Non-Respondern liegt also ein dramatischer Effekt entsprechend der Operationalisierung des IQWiG vor, wenn das RR zwischen 0,1 und 0,2 liegt.
- Für alle Vergleiche außer zwei konnte in Bezug auf den Anteil von Non-Respondern ein dramatischer Effekt nachgewiesen werden. Demnach lässt sich aus den Ergebnissen für Patienten mit CHC durch GT 1 aus nicht adjustierten ITCs ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der FDC LDV/SOF ableiten.
- Für zwei Vergleiche, nämlich die 8-wöchige Anwendung der FDC LDV/SOF vs. die responsegesteuerte Therapie mit TEL/PRG/RBV bzw. PI/PRG/RBV bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch GT 1, liegt das RR bei 0,27 bzw. 0,24. Daraus folgt, dass nach der Operationalisierung des IQWiG der dramatische Effekt nur für die 8-wöchige Anwendung der FDC LDV/SOF im Vergleich zu TEL/PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch GT 1 knapp verfehlt wurde.

Tabelle 4-167: Ergebnisse zum Endpunkt SVR in Bezug auf den jeweiligen Anteil der Responder und Non-Responder für die FDC LDV/SOF und die jeweilige Vergleichstherapie

Population	FDC	N	Responder		Non-Responder		Vergleichstherapie	N	Responder		Non-Responder		FDC vs. ZVT Responder RR [95% KI]	FDC vs. ZVT vs. Non- Responder RR [95% KI]
			n	%	n	%			n	%	n	%		
GT1 TN incl. Zirrhose	LDV/SOF 8W	235	221	94,0	14	6,0	PI/PEG/RBV	1843	1382	75,0	461	25,0	1,25 [1,2;1,31]	0,24 [0,14;0,4]
GT1 TN incl. Zirrhose	LDV/SOF 8W	235	221	94,0	14	6,0	BOC/PEG/RBV RGT	403	262	65,0	141	35,0	1,45 [1,34;1,56]	0,17 [0,1;0,29]
GT1 TN incl. Zirrhose	LDV/SOF 8W	235	221	94,0	14	6,0	TEL/PEG/RBV RGT	1440	1120	77,8	320	22,2	1,21 [1,16;1,26]	0,27 [0,16;0,45]
GT1 TN incl. Zirrhose	LDV/SOF 12W	415	405	97,6	10	2,4	PI/PEG/RBV	1843	1382	75,0	461	25,0	1,3 [1,26;1,34]	0,1 [0,05;0,18]
GT1 TN incl. Zirrhose	LDV/SOF 12W	415	405	97,6	10	2,4	BOC/PEG/RBV RGT	403	262	65,0	141	35,0	1,5 [1,4;1,62]	0,07 [0,04;0,13]
GT1 TN incl. Zirrhose	LDV/SOF 12W	415	405	97,6	10	2,4	TEL/PEG/RBV RGT	1440	1120	77,8	320	22,2	1,25 [1,22;1,29]	0,11 [0,06;0,2]
GT1 TN mit Zirrhose	LDV/SOF 12W	34	32	94,1	2	5,9	PEG/RBV	133	46	34,6	87	65,4	2,72 [2,12;3,49]	0,09 [0,02;0,35]
GT1 TN mit Zirrhose	LDV/SOF 24W	33	32	97,0	1	3,0	PEG/RBV	133	46	34,6	87	65,4	2,8 [2,2;3,57]	0,05 [0,01;0,32]
GT1 TE mit Zirrhose	LDV/SOF 24 W	99	97	98,0	2	1,0%	TEL/PEG/RBV	147	63	42,9	84	57,1	2,29 [1,89;2,76]	0,04 [0,01;0,14]
GT1 TE mit Zirrhose	LDV/SOF 24 W	99	97	98,0	2	1,0%	BOC/PEG/RBV	46	29	63,0	17	37,0	1,55 [1,24;1,94]	0,05 [0,01;0,23]
GT1 TE mit Zirrhose	LDV/SOF 24 W	99	97	98,0	2	1,0%	PI/PEG/RBV	193	92	47,7	101	52,3	2,06 [1,77;2,39]	0,04 [0,01;0,15]
GT1 TE ohne Zirrhose	LDV/SOF 12 W	95	91	95,8	4	4,2	TEL/PEG/RBV	386	222	57,5	164	42,5	1,67 [1,51;1,83]	0,1 [0,04;0,26]
GT1 TE ohne Zirrhose	LDV/SOF 12 W	95	91	95,8	4	4,2	BOC/PEG/RBV	132	85	64,4	47	35,6	1,49 [1,3;1,7]	0,12 [0,04;0,32]
GT1 TE ohne Zirrhose	LDV/SOF 12 W	95	91	95,8	4	4,2	PI/PEG/RBV	518	307	59,3	211	40,7	1,62 [1,49;1,76]	0,1 [0,04;0,27]

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

Population	FDC	N	Responder		Non-Responder		Vergleichstherapie	N	Responder		Non-Responder		FDC vs. ZVT Responder RR [95% KI]	FDC vs. ZVT vs. Non- Responder RR [95% KI]
			n	%	n	%			n	%	n	%		
GT1 TE gesamt	LDV/SOF 12W	138	127	92,0	11	8,0	TEL/PEG/RBV	533	285	53,5	248	46,5	1,72 [1,57;1,89]	0,17 [0,1;0,3]
GT1 TE gesamt	LDV/SOF 12W	138	127	92,0	11	8,0	BOC/PEG/RBV	178	114	64,0	64	36,0	1,44 [1,27;1,62]	0,22 [0,12;0,4]
GT1 TE gesamt	LDV/SOF 24W	186	183	98,4	3	1,6	TEL/PEG/RBV	533	285	53,5	248	46,5%	1,84 [1,7;2]	0,03 [0,01;0,11]
GT1 TE gesamt	LDV/SOF 24W	186	183	98,4	3	1,6	BOC/PEG/RBV	178	114	64,0	64	36,0%	1,54 [1,37;1,72]	0,04 [0,01;0,14]
GT1 TE gesamt	LDV/SOF 12W	138	127	92,0	11	8,0	PI/PEG/RBV	711	399	56,1	312	43,9	1,64 [1,51;1,78]	0,18 [0,1;0,32]
GT1 TE gesamt	LDV/SOF 24W	186	183	98,4	3	1,6	PI/PEG/RBV	711	399	56,1	312	43,9%	1,75 [1,64;1,88]	0,04 [0,01;0,11]
GT1 TN HIV	LDV/SOF 12W	50	49	98,0	1	2,0	PEG/RBV	472	125	26,5	347	73,5	3,7 [3,17;4,32]	0,03 [0;0,19]
Abkürzungen: BOC: Boceprevir, CHC: chronische Hepatitis C, GT: Genotyp, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, LDV/SOF: Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir, PEG: Peginterferon, PI: Proteasehemmer (Boceprevir oder Telaprevir), RBV: Ribavirin, SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen, TE: therapieerfahren, TEL: Telaprevir, TN: therapienaiv, W: Wochen														

Aussagekraft der Nachweise basierend auf RCTs

Im Abschnitt 4.3.2 werden auch Ergebnisse aus RCT dargestellt. Wie bereits erwähnt, erfolgt die Darstellung im Abschnitt zu weiteren Unterlagen, weil der direkte Vergleich nicht gegenüber der Vergleichstherapie erfolgt, sondern weil die Therapie mit der FDC LDV/SOF jeweils einer gleichdauernden Therapie mit zusätzlicher Gabe von RBV gegenübergestellt wird. Diese Vergleiche ermöglichen für die patientenrelevanten Endpunkte UE und gesundheitsbezogene Lebensqualität zumindest eine isolierte Beurteilung der RBV-Komponente der Vergleichstherapie.

- Die Studienqualität der berücksichtigten RCTs (insbesondere ION-1, ION-2, ION-3, GS-US-337-0121) ist als hoch anzusehen. Die Behandlungen wurden in den Studien offen durchgeführt, so dass ein Verzerrungspotenzial bei UE und der patientenberichteten Lebensqualität nicht auszuschließen ist. Alle Studien adressieren jeweils direkt eine relevante Fragestellung. Die in den Studien untersuchten Patienten gehören zur Patientengruppe, für die die FDC LDV/SOF zugelassen ist. Die geprüften Therapieregime entsprechen der Fachinformation und Zulassung.
- Als patientenrelevante Endpunkte wurden unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von mindestens 5% und die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht. Bei dem Endpunkt SVR handelt es sich um einen Surrogatparameter, der jedoch als valider und patientenrelevanter Endpunkt anzusehen ist (s. 4.5.4). Wie bereits ausgeführt, sind die RCT der Evidenzstufe Ib zuzuordnen.
- Die RCTs untersuchen jeweils ähnliche Fragestellungen (Vergleich der 12- bzw. 24-wöchigen Therapie mit der FDC LDV/SOF mit einer jeweils entsprechenden Therapie, die durch RBV ergänzt wird). Betrachtet werden therapienaive und therapieerfahrene Patienten. Es liegen also mehrere Vergleiche mit hoher Ergebnissicherheit vor. Die Ergebnisse der Vergleiche, die für den Zusatznutzen berücksichtigt werden, sind konsistent. Entsprechend der Methodik des IQWiG ist bei dieser Konstellation von einem Beleg auf einen Zusatznutzen auszugehen (10).

Aussagekraft der Nachweise basierend auf der nicht vergleichenden Darstellung einzelner Behandlungsarme**SOLAR-1**

Prinzipiell ist die Aussagekraft von nicht vergleichenden Untersuchungen als gering einzustufen. In diesem Fall handelt es sich jedoch Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose, für die in diesem Dossier berücksichtigten Vergleichstherapien (PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV), da Peginterferon bei dekompenzierter Zirrhose kontraindiziert sind. Von den neuen Therapieoptionen kommt lediglich der Wirkstoff Simeprevir theoretisch für den Einsatz bei dekompenzierter Zirrhose (Child-Pugh-Klasse B oder C) in Frage (204). Vor dem Hintergrund, dass es für Patienten mit dekompenzierter Zirrhose praktisch keine erprobte Therapieoption gibt, ein Vergleich daher auch gar nicht möglich ist und die spontane Elimination des

HCV eine Rarität ist (205), kann jedoch die Aussagekraft dieser nicht vergleichenden Ergebnisse angesichts der erreichten SVR-Raten von rund 90% bei Patienten vor Transplantation und zwischen 83 und 98% bei Patienten nach Transplantation als hoch angesehen werden. Die Wahrscheinlichkeit des daraus abzuleitenden Zusatznutzens wird daher als Hinweis eingestuft, denn es liegen dramatische Effekte vor.

Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 und Zirrhose

Für diese Patientengruppe liegen bisher nur Ergebnisse zu einer Subgruppe von Patienten aus der randomisierten Studie ELECTRON-2 vor, in der die Patienten über 12 Wochen mit der FDC LDV/SOF in Kombination mit RBV behandelt wurden. Die Ergebnisse wurden exemplarisch zur Darstellung des Zusatznutzens herangezogen, weil alle behandelten Patienten - trotz kürzerer Behandlungsdauer als der zugelassen - SVR erreichten. Deshalb wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt. Die Ergebnisse sind daher als Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen zu werten.

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.

Bei der Beschreibung des Zusatznutzens müssen die unterschiedlichen Vergleichstherapien berücksichtigt werden, die für die unterschiedlichen Patientengruppen festgelegt wurden. Im Folgenden wird der Zusatznutzen entsprechend der Vergleichstherapie beschrieben und auf Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen bzw. Therapieregimen, die bei bestimmten Patientengruppen zugelassen sind, hingewiesen.

Die Gliederung erfolgt entsprechend der Patientengruppen und der jeweiligen Vergleichstherapien:

- Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1: FDC LDV/SOF vs. PI-basierte Triple-Therapie
- Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose: FDC LDV/SOF vs. PEG/RBV
- Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1: FDC LDV/SOF vs. PI-basierte Triple-Therapie
- Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion: FDC LDV/SOF vs. PEG/RBV
- Patienten mit CHC durch GT 1/4 und dekompensierter Zirrhose
- Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 und Zirrhose

Zusätzlich wird für Patienten mit CHC durch GT 1 zusammengefasst der Zusatznutzen der FDC LDV/SOF gegenüber der RBV-Komponente der Vergleichstherapien betrachtet.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird entsprechend der Definition im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA (§5, Absatz 7) abgeleitet.

Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1: FDC LDV/SOF vs. PI-basierte Triple-Therapie

Endpunkt SVR

Für diese Patientengruppe wurden mit der FDC LDV/SOF SVR-Raten von 94% (8-wöchige Therapie) bzw. 98% (12-wöchige Therapie) erreicht. Für die Vergleichstherapie lagen die aus historischen Ergebnissen ermittelten SVR-Raten bei 65% (BOC-basierte Therapie) bzw. 78% (TEL-basierte Therapie). Für die Patienten bedeutet die fast 100%-ige Wahrscheinlichkeit, mit der FDC LDV/SOF das HCV zu eliminieren, eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte Verbesserung gegenüber der Vergleichstherapie. Durch die Elimination des HCV wird das Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose sowie eines Leberzellkarzinoms gemindert, was für die Patienten bedeutet, dass sie ein geringeres Risiko für schwerwiegende Symptome haben. Daher ist der Zusatznutzen für diesen Endpunkt als erheblich anzusehen.

Die in den nicht adjustierten ITCs gezeigten Effekte der FDC zur Vermeidung von Non-Respondern sind gegenüber der Vergleichstherapie zwischen 3,7- bis 14,3-fach besser und deshalb als dramatisch anzusehen (s. Tabelle 4-167). Es liegt daher ein Anhaltspunkt bzw. Hinweis für einen Zusatznutzen vor.

Endpunkt UE

Unter Berücksichtigung der Verzerrung durch unterschiedliche Therapiedauer liegt ein Zusatznutzen für die FDC LDV/SOF in Bezug auf SUE, UE mit einer Schwere ≥ 3 , Abbruch wegen UE und Anämie vor.

- Die Rate von **SUE** lag unter der FDC LDV/SOF bei 1,6 bzw. 1,7%. Unter der Vergleichstherapie wurden 8,2% (BOC) bzw. 10,8% (TEL) erreicht. Es liegt also eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen vor und damit ein erheblicher Zusatznutzen. Die nachgewiesenen Effekte sind dramatisch, weshalb ein Hinweis auf einen Zusatznutzen vorliegt.
- **UE mit einer Schwere ≥ 3** traten unter der FDC LDV/SOF mit einer Häufigkeit von 0,85 bzw. 2,45% auf. Ein Vergleich ist aufgrund der Datenlage nur gegenüber der TEL-basierten Therapie möglich, für die die Raten bei 29 bzw. 40% lagen. Daraus ergibt sich ein dramatischer Effekt. Es lässt sich daher auch für diese UE-Kategorie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableiten.
- Zu einem **Abbruch wegen UE** kam es unter der FDC LDV/SOF bei 8-wöchiger Therapie nicht, bei 12-wöchiger bei 0,5% der Patienten. Für die Vergleichstherapie lagen die Raten bei 9% (TEL) bzw. 12,4% (BOC). Der Effekt ist also dramatisch und daher besteht ein Hinweis für einen Zusatznutzen. Die geringeren Abbruchraten unter der FDC sind ein weiterer Indikator dafür, dass eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen vorliegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist daher erheblich.
- Die Häufigkeit von **Anämien** lag unter der FDC LDV/SOF bei 0,45 bzw. 0,85%. Unter der Vergleichstherapie waren 27 (BOC) bzw. 40% (TEL) der Patienten betroffen. Es liegt wiederum ein dramatischer Effekt vor so dass sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ergibt. Das seltene Auftreten von Anämien ist als eine weitgehende Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen anzusehen, so dass der Zusatznutzen erheblich ist.

Fazit

Für die FDC LDV/SOF liegt für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt bzw. Hinweis für einen erheblichen und für die betrachteten UE-Endpunkte ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie, einer PI-basierten Triple-Therapie, vor. Der Zusatznutzen für den Endpunkt SVR wird wegen der nachhaltigen Bedeutung für die Patien-

ten als relevanter angesehen und daher insgesamt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet.

Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose: FDC LDV/SOF vs. PEG/RBV

Endpunkt SVR

Bei Anwendung der FDC LDV/SOF wurde nach 12-wöchiger Therapie bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose eine SVR-Rate von 94%, nach 24 Wochen von 97% erreicht. Auch diese Patientengruppe kann also bei Anwendung der FDC mit einer nahezu 100%igen Wahrscheinlichkeit für die Elimination des HCV rechnen, was zu der bereits oben beschriebenen Minderung langfristiger Morbiditätsrisiken führt. Unter der Vergleichstherapie PEG/RBV lag die SVR-Rate nur bei knapp 35%. Dies ist als dramatischer Effekt anzusehen, so dass ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen vorliegt.

Endpunkt UE

Ergebnisse für den Endpunkt UE konnten nur für Patientenpopulationen incl. Zirrhosepatienten, nicht jedoch für Patienten mit Zirrhose gesondert betrachtet werden. Die mögliche Verzerrung durch diesen Aspekt wird jedoch geringer eingeschätzt als die, die sich aus der unterschiedlichen Therapiedauer ergibt. Unter Berücksichtigung dieser Verzerrung liegt ein Zusatznutzen für die FDC LDV/SOF in Bezug auf Abbruch wegen UE und Anämie vor.

- Wie bereits ausgeführt, bedeutet ein Vorteil durch eine deutlich **geringere Abbruchrate** einen erheblichen Zusatznutzen. Zu einem Abbruch wegen UE kam es unter der FDC LDV/SOF bei 0 bzw. 1,84% der Patienten, unter der Vergleichstherapie dagegen bei 9% der Patienten. Es liegt also ein dramatischer Effekt vor und damit ein Hinweis auf einen Zusatznutzen.
- Unter der FDC LDV/SOF wurden bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose keine **Anämien** festgestellt, unter der Vergleichstherapie bei 23%. Es ist also ein erheblicher Zusatznutzen festzustellen. Aus diesem dramatischen Effekt ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Fazit

Für die FDC LDV/SOF besteht bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt SVR sowie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die betrachteten UE-Endpunkte. Wegen der höheren Relevanz für den Endpunkt SVR ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1: FDC LDV/SOF vs. PI-basierte Triple-Therapie

Endpunkt SVR

Für therapieerfahrene Patienten lagen die SVR-Raten unter der FDC LDV/SOF bei 12-wöchiger Therapie bei 92% (Patienten insgesamt) bzw. 96% (Patienten ohne Zirrhose), bei 24-wöchiger Therapie bei 98% (sowohl Patienten insgesamt als auch Patienten mit Zirrhose). In Bezug auf die PI-basierte Triple-Therapie insgesamt fanden sich SVR-Raten von 48% (Patienten mit Zirrhose), 56% (Patienten insgesamt) bzw. 59% (Patienten ohne Zirrhose). Mit einer BOC-basierten Therapie wurden SVR-Raten von 63% (Patienten mit Zirrhose) bzw. 64% (Patienten ohne Zirrhose bzw. Patienten insgesamt) erreicht, mit einer TEL-basierten Therapie von 43% (Patienten mit Zirrhose), 54% (Patienten insgesamt) und 58% (Patienten ohne Zirrhose) (s. Tabelle 4-167). Für die Gruppe der therapieerfahrenen Patienten, incl. Patienten mit Zirrhose und Proteasehemmer-Therapieversager, die bislang als schwer zu behandeln galten und für die in der Regel langdauernde Therapieregime mit der Vergleichstherapie erforderlich waren oder es keine Therapieoption gab, findet sich eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Entsprechend dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung (§5, Absatz 7) besteht somit für die FDC LDV/SOF ein erheblicher Zusatznutzen. Da es sich um einen dramatischen Effekt handelt (s. Tabelle 4-167), liegt ein Hinweis für einen Zusatznutzen vor.

Endpunkt UE

Unter Berücksichtigung möglicher Verzerrungen liegt für die FDC LDV/SOF gegenüber der Vergleichstherapie BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV ein Zusatznutzen für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und Anämie vor.

- Für **SUE** besteht ein Zusatznutzen bei 12-wöchiger Anwendung der FDC LDV/SOF sowohl gegenüber der Therapie mit BOC/PEG/RBV als auch mit TEL/PEG/RBV. Bei 24-wöchiger Anwendung der FDC LDV/SOF ließ sich ein Zusatznutzen nur gegenüber der TEL-basierten Therapie nachweisen. Unter der FDC traten bei 12-wöchiger Therapie SUE bei 0,72% der Patienten auf, unter der Vergleichstherapie bei 10 bzw. 13%. Es liegt also eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und damit ein erheblicher Zusatznutzen vor. Bei 24-wöchiger Anwendung der FDC LDV/SOF traten bei 5,5% der Patienten SUE auf, unter der TEL-basierten Vergleichstherapie bei 13,4%. Selbst unter Berücksichtigung der Verzerrung durch eine kürzere Therapiedauer bei der FDC ist von einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen auszugehen und daher ein beträchtlicher Zusatznutzen anzunehmen. Für die 12-wöchige Therapie mit der FDC LDV/SOF ist der Effekt dramatisch, für die 24-wöchige Therapie nicht. Insgesamt wird daher ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen angenommen.
- Ein Vorteil durch weniger **Abbrüche wegen UE** besteht für die FDC LDV/SOF gegenüber einer BOC- wie auch TEL-basierten Therapie. Unter der FDC LDV/SOF tra-

ten gar keine Abbrüche auf, unter der Vergleichstherapie lag die Häufigkeit jedoch bei 8 (BOC) bzw. knapp 17% (TEL). Dies ist ein Hinweis für eine weitgehende Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen, so dass ein erheblicher Zusatznutzen vorliegt. Es liegt ein dramatischer Effekt vor, aus dem sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten lässt.

- Die geringe Häufigkeit von **Anämien** stellt ebenfalls einen erheblichen Zusatznutzen dar. Unter der FDC LDV/SOF traten Anämien bei 0 bzw. 0,92% der Patienten auf. Unter einer TEL-basierten Therapie lag die Häufigkeit bei 37%, unter BOC-basierter Therapie bei 43%. Daraus ergibt sich für die FDC LDV/SOF jeweils ein dramatischer Effekt und damit ein Hinweis auf einen Zusatznutzen.

Fazit

Für die FDC LDV/SOF besteht bei therapieerfahrenen Patienten gegenüber der Vergleichstherapie BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt SVR sowie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen in Bezug auf UE-Endpunkte. Wegen der höheren Relevanz des Endpunkts SVR resultiert insgesamt ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen.

Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion: FDC LDV/SOF vs. PEG/RBV

Die FDC LDV/SOF wurde bei Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion in der einarmigen Studie ERADICATE geprüft. Wie bereits erwähnt, wurde für die Vergleichstherapie PEG/RBV die historische Evidenz beispielhaft nur aus RCTs, nicht jedoch aus einarmigen Studien berücksichtigt. Aus diesem Grund wird für alle betrachteten Endpunkte mit Zusatznutzen die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens jeweils als Anhaltspunkt eingestuft und selbst bei dramatischen Effekten nicht als Hinweis. Zudem wird die Darstellung des Zusatznutzens für therapienaive Patienten als beispielhaft für die gesamte Population von Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion angesehen (Begründung siehe „Fazit“).

SVR

Nach 12-wöchiger Behandlung mit der FDC LDV/SOF erreichten 98% der Patienten SVR, nach Anwendung der Vergleichstherapie dagegen nur 26%. Auch für diese Patientengruppe ist damit die Definition für einen erheblichen Zusatznutzen entsprechend dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA (§ 5, Absatz 7) erfüllt.

UE

Ein Zusatznutzen der FDC LDV/SOF besteht gegenüber der Vergleichstherapie hinsichtlich SUE, UE mit einer Schwere ≥ 3 , Abbruch wegen UE und Anämie.

- Ein Vorteil wegen einer geringen Rate von **SUE** (2 vs. 16,6%) stellt wegen weitgehender Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen einen erheblichen Zusatznutzen dar. Der Effekt war gegenüber der Vergleichstherapie dramatisch.
- Der Vorteil der FDC hinsichtlich **UE mit einer Schwere ≥ 3** (8 vs. 55%) stellt einen beträchtlichen Zusatznutzen dar durch relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen dar. Auch hier fand sich ein dramatischer Effekt.
- Auch der Vorteil durch einen geringeren Anteil von Patienten mit **Abbruch wegen UE** (0 vs. 11%) ist als erheblicher Zusatznutzen einzustufen, weil dies als Hinweis auf die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen anzusehen ist. Auch für diesen Endpunkt konnte ein dramatischer Effekt festgestellt werden.
- Eine geringere Rate von **Anämien** (0 vs. 33%) wird ebenfalls als erheblicher Zusatznutzen angesehen, weil eine weitgehende Vermeidung von Nebenwirkungen vorliegt. Für diesen UE-Endpunkt ließ sich für die FDC LDV/SOF wiederum ein dramatischer Effekt nachweisen.

Fazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für die FDC LDV/SOF basiert auf den SVR-Raten der Studie ERADICATE bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch GT 1, die keinen Unterschied zwischen den HIV/HCV-ko-infizierten und HCV-monoinfizierten Patienten zeigen. Zugelassen ist die FDC LDV/SOF für die Behandlung von HIV/HCV-ko-infizierten Patienten unabhängig von der bisherigen Therapieerfahrung. Auch das aktuelle Addendum der deutschen Leitlinie zur Behandlung der CHC empfiehlt, die Therapie bei HIV/HCV-Ko-Infizierten so wie bei Patienten mit HCV-Monoinfektion durchzuführen (206). Bei der Behandlung der CHC ist die Population der HIV/HCV-ko-infizierten Patienten somit nicht mehr als Sonderpopulation zu betrachten.

Daher wird für die gesamte Population von Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen gesehen.

Patienten mit CHC durch GT 1,4 und dekompensierter Zirrhose

Mit der Studie SOLAR-1 liegen Ergebnisse für Patienten mit CHC durch GT 1 oder 4 und dekompensierter Zirrhose vor einer Transplantation sowie für Patienten nach Lebertransplantation vor, bei denen die Anwendung der FDC LDV/SOF entsprechend der Zulassung geprüft wurde.

Für Patienten mit dekompensierter Zirrhose sind die in diesem Dossier festgelegten Vergleichstherapien nicht zugelassen. D.h., sie stellen keine Therapieoption dar und ein Vergleich erübrigt sich daher. Zwar gibt es Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit dekompensierter Zirrhose (206), doch können diese nicht als erprobte Therapieoptionen angesehen werden.

Vor diesem Hintergrund stellen die in der Studie SOLAR-1 beobachteten SVR-Raten von rund 90% bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose vor Transplantation und von bis zu 96% bei Patienten nach Transplantation mit Zirrhose eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Entsprechend dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung (§5, Absatz 7) besteht somit für die FDC LDV/SOF ein erheblicher Zusatznutzen.

Auch ohne Durchführung eines Vergleichs ist von einem dramatischen Effekt auszugehen. Daher wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Hinweis angesehen.

Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 und Zirrhose

Für alle therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3 und Zirrhose konnte nachgewiesen werden, dass sie SVR erreicht haben. Vergleichbar hohe SVR-Raten sind aus historischen Studien mit der Vergleichstherapie PEG/RBV für diese Patientengruppe nicht bekannt. Daher liegt ein Zusatznutzen für die FDC LDV/SOF vor.

Da bisher nur eine relativ geringe Anzahl von Patienten untersucht wurde, die nicht mit der zugelassenen Therapiedauer behandelt wurden (12 Wochen anstatt 24 Wochen), und kein Vergleich durchgeführt wurde, ist ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen anzunehmen.

Zusatznutzen der FDC LDV/SOF gegenüber der RBV-Komponente der Vergleichstherapien

Der Zusatznutzen einer Therapie mit der FDC LDV/SOF über 8, 12 bzw. 24 Wochen wurde jeweils im direkten Vergleich einer entsprechenden Therapie mit zusätzlicher RBV-Gabe gegenübergestellt. Dadurch lässt sich der Zusatznutzen der FDC gegenüber der RBV-Komponente der Vergleichstherapien für UE-Endpunkte (UE mit einer Häufigkeit von mindestens 5%) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität direkt vergleichen.

UE

Es wurde für die FDC LDV/SOF allein ein signifikanter Vorteil für die Häufigkeit von Fatigue und Anämien festgestellt.

- Unter der FDC trat die **Fatigue** mit einer Häufigkeit zwischen 20,9 und 24,4% auf, bei gleichzeitiger Gabe von RBV lag die Rate zwischen 34,7 und 45,0. Dies ist als bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen anzusehen und damit als beträchtlicher Zusatznutzen.
- Eine **Anämie** wurde bei Anwendung der FDC LDV/SOF mit einer Häufigkeit zwischen 0 bis 0,9% beobachtet. Bei zusätzlicher Gabe von RBV trat bei 7,9 bis 10,8% der Patienten eine Anämie auf. Damit wird auch für diesen Endpunkt durch die FDC LDV/SOF eine weitgehende Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen erreicht, was einem erheblichen Zusatznutzen entspricht.

Der Zusatznutzen der FDC LDV/SOF war in den drei RCTs ION-1, ION-2 und ION-3 zu beobachten. Es wurden unterschiedliche Patientengruppen (Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv und therapieerfahren) untersucht und die Dauer der Behandlung variierte zwischen 8, 12 und 24 Wochen. Wegen der Konsistenz der Ergebnisse über 3 unabhängige Studien hinweg wird dennoch nicht nur ein Hinweis, sondern ein Beleg auf einen Zusatznutzen gesehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Mit allen Instrumenten, die zur Beurteilung der Lebensqualität eingesetzt wurden (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI: Hep C) wurde unabhängig von der untersuchten Patientengruppe (Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv und therapieerfahren) und der Behandlungsdauer (8, 12 oder 24 Wochen) festgestellt, dass sich bei alleiniger Anwendung der FDC LDV/SOF die Lebensqualität im Verlauf der Behandlung verbesserte: Bei Therapieende wurde sie von den Patienten fast ausnahmslos besser beurteilt als bei der Ausgangsbewertung zu Beginn der Therapie. Bei zusätzlicher Gabe von RBV zeigte sich im Vergleich zur jeweils gleichlangen Therapie mit der FDC fast ebenso ausnahmslos, dass die Lebensqualität bei Therapieende entweder schlechter beurteilt wurde als zu Beginn oder die Besserung weniger ausgeprägt war. Für die allermeisten Vergleiche unterschieden sich die Änderungswerte für die FDC LDV/SOF allein von der entsprechenden Behandlung mit zusätzlicher RBV-Gabe.

Die Ergebnisse, die mit dem Instrument FACIT-F erhoben wurden, bestätigen außerdem die Ergebnisse für den UE-Endpunkt Fatigue: Bei alleiniger Gabe der FDC besserte sich die Fatigue im Therapieverlauf, bei zusätzlicher Gabe von RBV verschlechterte sie sich dagegen.

Auch die Beeinträchtigung der Aktivität – bei der Arbeit wie auch allgemein – nahm unter alleiniger Therapie mit der FDC LDV/SOF ab, bei zusätzlicher Gabe von RBV dagegen in fast allen Vergleichen zu.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens durch eine Verbesserung der Lebensqualität wird durch das 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA nicht definiert. Eine Verbesserung der Lebensqualität kann jedoch als ähnlich relevant wie die bedeutsame Verminderung von Nebenwirkungen angesehen werden und ist daher als beträchtlicher Zusatznutzen anzusehen.

Für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gilt das gleiche wie für die UE-Endpunkte: Die Ergebnisse wurden ebenfalls in den 3 RCTs der Phase 3 (ION-1, ION-2, ION-3) erhoben. Wegen der Konsistenz der Ergebnisse über 3 unabhängige Studien hinweg wird ebenfalls nicht nur ein Hinweis, sondern ein Beleg auf einen Zusatznutzen gesehen, obwohl unterschiedliche Patientengruppen (Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv und erfahren) untersucht wurden und die Dauer der Behandlung zwischen 8 und 24 Wochen variierte.

Fazit

In Bezug auf die Verringerung des Anteils von Patienten, die SVR nicht erreichten, zeigte sich für die Anwendung der FDC LDV/SOF bei allen untersuchten Patientengruppen mit CHC durch GT 1 – mit Ausnahme der 8-wöchigen Anwendung bei therapienaiven Patienten – in

nicht adjustierten ITCs dramatische Effekte entsprechend der Operationalisierung des IQWiG:

- bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT1 für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt bzw. Hinweis für einen erheblichen und für die betrachteten UE-Endpunkte ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie PI-basierte Triple-Therapie,
- bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT1 und Zirrhose ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt SVR sowie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die betrachteten UE-Endpunkte,
- bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT1 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt SVR und die UE-Endpunkte gegenüber der Vergleichstherapie BOC/PEG/RBV bzw. TEL/PEG/RBV,
- bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion in Bezug auf den Endpunkt SVR und die UE-Endpunkte ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie PEG/RBV, wobei die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens jeweils als Anhaltspunkt eingestuft wird.

Direkte Vergleiche der FDC LDV/SOF mit der RBV-Komponente der Vergleichskomponente ergaben einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Endpunkte Fatigue und Anämie sowie einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für Patienten mit CHC durch GT 1 und 4 und dekompenzierter Zirrhose besteht ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen.

Für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Bei der Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens muss außerdem berücksichtigt werden, dass mit der FDC LDV/SOF standardmäßig eine interferon- freie und ribavirinfreie Therapie für alle Patienten mit CHC durch GT 1 (außer Patienten mit dekompenzierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation) zur Verfügung steht, die bedingt durch die Fixdosiskombination einfach und in kurzer Zeit (8 bis 24 Wochen Therapiedauer) durchzuführen ist.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der FDC LDV/SOF wird daher wegen der nachgewiesenen dramatischen Effekte ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gesehen, der wegen der Minderung des langfristigen Risikos für schwerwiegende Symptome in einem bisher nicht erreichten Ausmaß als erheblich angesehen wird.

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 4-168: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit CHC durch GT 1: • therapienaive Patienten ohne Zirrhose • therapienaive Patienten mit Zirrhose • therapieerfahrene Patienten • Patienten mit mit HIV-Ko-Infektion Patienten mit CHC durch GT 1 / 4 und dekompensierter Zirrhose	erheblich
Patienten mit CHC durch GT 3: • therapienaive Patienten mit Zirrhose	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.

Entfällt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Die Begründung für die Vorlage weiterer Untersuchungen erfolgt für:

- nicht adjustierte ITCs zur Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der Vergleichstherapie
- direkte Vergleiche zur Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der RBV-Komponente der Vergleichstherapie
- Ergebnisse weiterer Untersuchungen (Studien SOLAR-1 und ELECTRON-2): Für die Studie SOLAR-1 ist ein Vergleich nicht möglich, da es aktuell keine zugelassene Therapie für die Patientengruppe gibt. Aus der Studie ELECTRON-2 werden die Ergebnisse exemplarisch dargestellt, weil die zugelassene Therapiedauer länger ist.

Nicht adjustierte ITCs zur Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der Vergleichstherapie

Die Anwendung der FDC LDV/SOF wurde in einer Reihe von randomisierten, verglichenen Studien in zulassungskonformer Anwendungsdauer und Dosierung bei den für die Zulassung relevanten Patienten mit CHC durch GT 1 geprüft. Der Vergleich erfolgte in diesen Studien (vor allem ION-1, ION-2, ION-3, GS-US-337-0121 und LONESTAR) jedoch nicht gegenüber der für das vorliegende Dossier relevanten Vergleichstherapie, sondern jeweils gegenüber einer Therapie mit der FDC LDV/SOF und zusätzlicher Gabe von RBV. Ergebnisse aus diesen direkten Vergleichen können nur herangezogen werden, um den Zusatznutzen der FDC LDV/SOF gegenüber der RBV-Komponente der Vergleichstherapie darzustellen (zur Begründung siehe unten).

Für eine umfassende Darstellung des Zusatznutzens mussten daher nicht adjustierte ITCs zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der Vergleichstherapie durchgeführt werden, deren Ergebnisse im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt werden. Diese nicht adjustierten ITCs beziehen sich auf die Endpunkte SVR und verschiedene UE-Endpunkte (zur Begründung der Auswahl der UE-Endpunkte siehe oben).

Nicht adjustierte ITCs wurden für alle Patientengruppen durchgeführt, für die eine ausreichend große Zahl sowohl mit Anwendung der FDC LDV/SOF als auch der jeweiligen Vergleichstherapie in klinischen Studien untersucht wurde. Dies trifft zu für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 – außer Patienten mit dekompenzierter Zirrhose – und therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion.

Zur Identifizierung geeigneter Daten aus historischen Studien mit der Vergleichstherapie wurde systematisch nach historischen Studien gesucht, in denen in mindestens einem Studienarm die jeweilige Vergleichstherapie (PEG/RBV bzw. Triple-Therapie aus Proteasehemmer/PEG/RBV) geprüft wurde (s. Abschnitt 4.2.3.2).

Aus den historischen Studien wurden die Daten zu den relevanten Endpunkten (SVR und UE) extrahiert und tabellarisch aufbereitet. Für jeden Endpunkt wurden die Maße RR, OR und ARR für den Vergleich mit den FDC-Studien jeweils vergleichend zu jeder zu berücksichti-

genden historischen Studie bestimmt. Für jede betrachtete Patientengruppe wurden außerdem gepoolte Ergebnisse ermittelt und RR, OR und ARR bestimmt.

Wegen fehlender Brückenkompaktoren war eine Adjustierung nicht möglich, woraus sich ein methodisch bedingtes Verzerrungspotenzial ergibt. Es wird daher jeweils im Abschnitt zur Charakterisierung der Studien dargelegt, inwieweit die in den Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen vergleichbar sind. Die mögliche Verzerrung, die durch die Methode der nicht adjustierten ITCs entsteht, wird außerdem im Rahmen der Ergebnisdarstellung für die jeweiligen nicht adjustierten ITCs diskutiert (Abschnitt 4.3.2.3.3). Im Abschnitt 4.4.1 ist dargelegt, warum die aus den nicht adjustierten ITCs gewonnenen Aussagen zum Zusatznutzen mindestens als Anhaltspunkte anzusehen sind.

Es ist dem pU bewusst, dass die hier angewendete Methode formal nicht den Anforderungen des Dossiers entspricht. Jedoch stellen die Ergebnisse aus den nicht adjustierten ITCs die beste verfügbare Evidenz für die jeweiligen Patientengruppen dar, die daher auch darzulegen und entsprechend §5 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA auch zu berücksichtigen ist.

Zudem sieht das Methodenpapier des IQWiG bei sogenannten dramatischen Effekten durchaus die Möglichkeit vor, einen nicht adjustierten Vergleich durchzuführen (10). Die Ergebnisse, die für die FDC LDV/SOF gegenüber der Vergleichstherapie erzielt werden, sind als dramatisch anzusehen. Insofern ist die Vorlage nicht adjustierter Vergleiche gerechtfertigt.

Neben diesem dramatischen Effekt, der eine Ergebnissicherheit bietet, wurde aus verschiedenen anderen Gründen auf die Durchführung direkter Vergleiche gegenüber einer Interferon-basierten Therapie verzichtet:

Bereits im Rahmen der Zulassung von Sofosbuvir als Monopräparat wurde in Absprache mit den Zulassungsbehörden mittels der Ergebnisse aus den Studien mit Sofosbuvir ein historischer Vergleich durchgeführt, der in Studien den aktiven Kontrollarm ersetzt, um allen eingeschlossenen Studienpatienten Zugang zu einer innovativen Substanz zu gewährleisten. Mit der Zulassung der FDC LDV/SOF kann nun allen Patienten standardmäßig ein Interferon-freies Therapieregime angeboten werden. In Abstimmung mit den Zulassungsbehörden wurde in den zulassungsrelevanten Studien für die FDC LDV/SOF auf Interferon-basierte Kontrollarme verzichtet, da dies erfahrungsgemäß zu erheblichen Schwierigkeiten bei der Rekrutierung von Patienten führt. Das Vorgehen des pU steht in Einklang mit den EMA-Guidelines für HCV (188, 189). Darin ist vorgesehen, dass auf ein vergleichendes Studiendesign verzichtet werden kann, wenn ein dramatischer Effekt vorliegt.

Auch die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) erkennt Interferon-freie Behandlungsregime mit DAA zur Behandlung der CHC an. Diese Bewertung erfolgt in Übereinstimmung mit der Position der FDA. Die AkdÄ nennt in Ihrer Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir folgende Gründe, warum einarmige Studien mit historischen Kontrollen akzeptabel und adäquat sein können (191):

- Patienten mit CHC sind bei der Möglichkeit einer Interferon-freie Therapie zunehmend nicht bereit, sich in den Kontrollarm mit Interferon randomisieren zu lassen.
- Die mit der ZVT für die unterschiedlichen Patientengruppen erreichbaren SVR-Raten sind durch zahlreiche methodisch hochwertige Studien gut belegt.
- Es liegen bereits für viele Patientengruppen ausreichende Studiendaten vor, die erwarten lassen, dass Therapieergebnisse mit DAA (SVR-Raten) deutlich besser als die der ZVT sein werden.

Aus diesen Gründen hat die AkdÄ die Nutzung von unkontrollierten Studien mit historischen Kontrollen im Rahmen ihrer Stellungnahme zur frühen Nutzenbewertung von Sofosbuvir zur Behandlung der CHC mit Interferon-freien Regimen akzeptiert.

Direkte Vergleiche zur Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der RBV-Komponente der Vergleichstherapie

Im Abschnitt 4.3.2.3 sind Ergebnisse zu UE-Endpunkten und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt, die sich auf den Vergleich der FDC LDV/SOF zu einer jeweils entsprechenden Therapie mit zusätzlicher Gabe von RBV beziehen. D.h., es liegen direkt vergleichende Daten insbesondere aus den randomisierten Phase-3-Studien ION-1, ION-2 und ION-3 vor, in denen der einzige Unterschied bei den verglichenen Behandlungsarmen war, dass die eine Gruppe RBV erhielt, die andere jedoch nicht. Die Dosierung von RBV war gewichtsabhängig und entsprach somit der üblichen Dosierung von RBV bei Anwendung der Vergleichstherapie PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV.

In allen Regimen mit der Vergleichstherapie ist die Gabe von RBV obligatorisch. Wenn direkte Vergleiche der FDC LDV/SOF aus randomisierten Studien vorliegen heißt das, dass der mögliche Zusatznutzen in Bezug auf UE und Lebensqualität zumindest für die RBV-Komponente der Vergleichstherapie beurteilt werden kann.

Die so erzielten Ergebnisse lassen eine Einschätzung zu für UE und die Auswirkungen auf die Lebensqualität bei alleiniger Gabe von RBV zusätzlich zur FDC LDV/SOF. Eine Übertragung auf die kompletten Regime der Vergleichstherapie mit zusätzlicher Gabe von PEG sowie zusätzlich ggf. BOC bzw. TEL ist nicht möglich. Dennoch sind die in den direkten Vergleichen mit der RBV-Komponente gewonnenen Ergebnisse verwertbar, denn sie zeigen eindeutig und konsistent die bessere Verträglichkeit und Verbesserung der Lebensqualität bei Anwendung der FDC LDV/SOF. Es ist nicht zu erwarten, dass durch zusätzliche Gabe von PEG, BOC oder TEL die Verträglichkeit von RBV verbessert oder die Lebensqualität von den Patienten besser beurteilt werden würde. Eher erscheint es plausibel, dass dadurch die Häufigkeit von UE steigen und die Lebensqualität noch schlechter beurteilt würde. Das heißt, der für die FDC LDV/SOF beobachtete Zusatznutzen im Vergleich zur RBV-Komponente kann als Mindestzusatznutzen der FDC gegenüber der Vergleichstherapie in Bezug auf die untersuchten UE-Endpunkte und die gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen werden.

Obwohl durch die so durchgeführten Vergleiche nur eine Teil-Komponente der Vergleichstherapie berücksichtigen, haben sie den Vorteil, dass sie aus randomisierten Studien stammen. Verzerrungen, wie sie methodisch bedingt bei nicht adjustierten ITCs bspw. durch unterschiedliche Patientencharakteristika und andere Faktoren möglich sind, entfallen somit. Vor dem Hintergrund, dass sich die Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der Vergleichstherapie nur auf nicht adjustierte ITCs stützen muss, wird es als gerechtfertigt angesehen, die direkten Vergleiche der FDC LDV/SOF mit RBV als weitere Untersuchungen für die Darstellung des Zusatznutzens der FDC heranzuziehen.

Fazit

Insgesamt ist die Vorlage weiterer Untersuchungen einschließlich historischer Vergleiche nachvollziehbar und begründet sich vor allem aus der schlechten Verträglichkeit, der teilweise unzulänglichen Wirksamkeit der Therapieregime der Vergleichstherapie PEG/RBV bzw. PI/PEG/RBV und nicht zuletzt der langen Therapiedauer von vielfach 48 Wochen.

Für direkt vergleichende Studien mit interferonbasierten Therapien wäre zu erwarten gewesen, dass nicht in ausreichenden Maß Patienten hätten rekrutiert werden können. Zudem liegen inzwischen ausreichend historische Studien mit der Vergleichstherapie vor, so dass Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer Interferon- wie auch Ribavirin-freier Therapien gut eingeschätzt werden können.

Das von der EMA durchgeführte beschleunigte Zulassungsverfahren bestätigt zudem, dass die vorgelegte Evidenz ausreichend ist.

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

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

Entfällt.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessieren-

den patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Als patientenrelevanter Endpunkt im Hinblick auf die krankheitsbedingte Morbidität wird im vorliegenden Dossier das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) betrachtet. Das SVR gilt als Surrogat für die durch die CHC bedingte Morbidität – das sind insbesondere die Folge-

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

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

komplikationen in Form der Leberfibrose und des HCC. Durch die Viruselimination wird die Wahrscheinlichkeit für diese Folgekomplikationen verringert.

Die Hepatitis C ist eine Viruserkrankung, die unbehandelt fortschreitet und infolge der Leberschädigung und damit assoziierter Komplikationen zum Tod führen kann. Eine Spontanheilung der chronischen Hepatitis C ist als Rarität anzusehen, wie u.a. in der Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Anhörungsverfahren zur Nutzenbewertung von Boceprevir dargelegt ist (6, 207, 208).

Es besteht eine klare Korrelation zwischen der Morbidität, Mortalität und dem Vorliegen des HC-Virus, was die Patientenrelevanz anzeigt (209). Im Unterschied zu anderen Viruserkrankungen kann eine Elimination des HC-Virus durch den Einsatz effektiver antiviraler Arzneimittel erreicht werden. Eine Heilung der Hepatitis C gilt dann als erreicht, wenn das HC-Virus dauerhaft, d.h. 24 Wochen nach Ende der Therapie, nicht mehr nachweisbar ist. Daher wird das dauerhafte virologische Ansprechen (sustained virologic response, SVR) in den relevanten deutschen und europäischen Leitlinien und Guidelines (6, 13) mit höchsten Evidenzstufen als zentrales Therapieziel anerkannt und von den Zulassungsbehörden FDA und EMA bestätigt (189). Eine formale Validierung des SVR als Surrogatendpunkt im Rahmen korrelationsbasierter Studien ist aus ethischen Gründen und wegen der mehrjährigen Dauer entsprechender Studien nicht möglich. Vor kurzem wurde im Rahmen der Einführung neuer direkt wirkender antiviraler Substanzen (DAAs) und einer verkürzten Behandlungsdauer das SVR12 (d.h. 12 Wochen nach Ende der Therapie) als primärer Endpunkt in Studien verwendet, unterstützt durch SVR24-Daten. Weil eine hohe Übereinstimmung (Konkordanz) zwischen SVR12 und SVR24 besteht, haben die FDA und EMA das SVR12 als primären Endpunkt anerkannt.

Darlegung der Patientenrelevanz der SVR und Begründung der klinischen Relevanz:

Eine formale Validierung des Surrogatparameters SVR auf der Grundlage korrelationsbasierter Studien existiert nicht. Das ist vor allem deswegen der Fall, weil die Bewertung klinischer Ergebnisse im Rahmen von prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studien bei CHC eine Herausforderung darstellt: Es ist schwierig, Patienten über einen ausreichend langen Zeitraum (viele Jahre) in einem randomisierten Studienarm ohne intervenierende Therapie zu halten, damit später auftretende klinische Ereignisse - wie HCC oder das Erfordernis einer Lebertransplantation – detektiert werden können (190). Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat im Stellungnahmeverfahren bei der Nutzenbewertung von Boceprevir bereits darauf hingewiesen, dass die Validierung des Surrogatparameters SVR im Rahmen einer prospektiven, placebokontrollierten Studie ethisch nicht vertretbar sei (207).

- Daten aus vielen Beobachtungskohorten zeigen aber Korrelationen zwischen SVR24 und Verbesserungen klinischer Ergebnisse wie Entwicklung eines HCC, hepatische Ereignisse, Fibrose und Gesamtmortalität (210-221).
- Das Erreichen eines SVR senkt das Risiko für die Entstehung von Zirrhose, Leberversagen und Karzinomen (222). Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten, die ein

SVR erreicht hatten, konnte die Rückbildung von Fibrosen histologisch bestätigt werden (222).

- Eine duale Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin erhöht die Lebenserwartung um 4,6 Jahre; eine annähernde Halbierung (der Lebenserwartung) zeigt sich für die 20-Jahreswerte (kumulierte Inzidenzen) für dekompenzierte Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom, Lebertransplantation und Tod durch Lebererkrankung (223).
- Patienten mit erreichtem SVR weisen in Bezug auf die Entwicklung von schwerwiegenden Leberkomplikationen, Dekompensation oder eines HCC sowie das Auftreten von leberbezogenen Todesfällen jeweils bessere Werte auf als Non-Responder oder die Gesamtheit der Patienten. Für diese Untersuchung wurden verschiedene Follow-Up Untersuchungen Interferon-basierter klinischer Studien ausgewertet (222).
- Auch Patienten mit einer HCV-induzierten kompensierten Leberzirrhose profitieren vom Erreichen eines SVR - so die Ergebnisse einer Studie mit einer medianen Beobachtungszeit von 14,4 Jahren (224). In der Studie erreichten 28 von 194 behandelten Patienten ein SVR (14,4 %). Nur einer der Patienten mit SVR entwickelte eine Dekompensation der Zirrhose in Folge eines HCC – im Gegensatz zu 67 von 166 der Nicht-SVR-Patienten ($p=0,003$). Bei den SVR-Patienten war die leberbezogene Mortalität niedriger als bei Nicht-SVR-Patienten ($p=0,03$).
- Das Erreichen eines SVR ist mit einem deutlich reduzierten Risiko für alle untersuchten HCV-bedingten Komplikationen assoziiert (225). Zu diesem Ergebnis kommt eine retrospektive, Beobachtungsstudie aus 25 Behandlungszentren in Griechenland mit 1727 behandelten oder unbehandelten Patienten mit chronischer HCV-Infektion. Die SVR-Rate betrug 46,7% (444/993 behandelten Patienten). Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 3,9 Jahren hatten in der SVR-Gruppe nur 5 Patienten (1,1%) schwerwiegende Ereignisse (Dekompensation, HCC oder Tod). Bei den anderen Patienten traten insgesamt 67 dieser Ereignisse auf: 37 (5,0%) bei unbehandelten (medianer Follow-up 2,1 Jahre) und 25 (4,6%) bei behandelten Patienten, die kein SVR erreicht hatten (medianer Follow-up 3,9 Jahre) (225). Ähnliche Befunde werden auch in Übersichtsarbeiten beschrieben (18, 226).
- Das Erreichen eines SVR ist nach den Ergebnissen einer Meta-Analyse mit einer deutlichen Verringerung der leberbezogenen Morbidität und Mortalität verbunden (220). Die Meta-Analyse umfasste 26 meist retrospektive Studien und verglich den Effekt eines SVR mit einer nicht erfolgreichen Behandlung. Patienten mit SVR hatten ein geringeres leberbezogenes Mortalitätsrisiko ($RR=0,23$, 95%KI: 0,10; 0,52). Dieser Effekt war besonders deutlich bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose ($RR=0,13$, 95%KI: 0,06; 0,29). Ebenfalls verringert war das Risiko für ein HCC ($RR=0,21$, 95%KI: 0,16; 0,27; bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose $RR=0,27$, 95%KI: 0,19; 0,39), ebenso das Risiko einer Dekompensation der Leber-

erkrankung (RR=0,16, 95%KI: 0,04; 0,59 bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose RR=0,08, 95%KI: 0,03; 0,21).

- Der Zusammenhang zwischen SVR und niedriger Gesamtmortalität (nicht nur leberbezogene Mortalität), wird in einer Untersuchung bei 16.864 US-amerikanischen Kriegsveteranen mit Komorbiditäten deutlich(221): Die 5-Jahres-Mortalität war in der Gruppe der Responder nur etwa halb so hoch wie in der Gruppe der Non-Responder (Genotyp 1: 6,7% verstorbene Responder vs. 14,4% verstorbene Non-Responder, $p<0,0001$). Die multivariate Hazard Ratio ergab eine signifikant niedrigere Mortalität für Patienten mit SVR in allen drei Genotyp-Gruppen: 0,70 (95%KI: 0,59; 0,83, $p<0,0001$) Genotyp 1, 0,64 (95%KI: 0,46; 0,88, $p=0,006$) Genotyp 2, 0,51 (95%KI: 0,35; 0,73, $p=0,0002$) Genotyp 3. Die statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität wurde auch durch die drei durchgeführten Sensitivitätsanalysen bei allen drei Genotypen bestätigt.
- Neueren Daten von Patienten mit CHC und fortgeschrittener Fibrose zufolge ist das Erreichen eines SVR mit einer niedrigeren Gesamtmortalität assoziiert als das Nicht-Erreichen eines SVR (227). Diese Daten stammen aus einer internationalen Langzeitbeobachtung von 520 Patienten mit CHC, die nach histologischer Diagnose einer fortgeschrittenen Leberfibrose oder Zirrhose (Ishak Score 4-6) zwischen 1990 und 2003 eine Interferon-basierte Behandlung begannen. Die abschließende Nachbeobachtung umfasste den Zeitraum Januar 2010 bis Oktober 2011 (227).

Zwei weitere Aspekte unterstützen die Bedeutung des SVR:

- Das anhaltende virologische Ansprechen ist mit einer reduzierten Infektiosität verbunden (223). Berichte zur Übertragung von HCV durch Patienten, die ein SVR erreicht haben, liegen nicht vor (222).
- Die Heilung der Hepatitis C ist dauerhaft: Die Heilung kann als dauerhaft bezeichnet werden und ist kein kurzfristiges Momentum: Mehr als 99% der Patienten, die ein SVR durch eine effektive anti-virale Therapie erreichen, bleiben jahrelang virusfrei (6, 228-230). Die Dauerhaftigkeit der Virusfreiheit nach Erreichen eines SVR beträgt 98,4 - 100% (18). Eine Spontanheilung der HCV ist sehr selten.

Insgesamt unterstützen diese Beobachtungsdaten die Verwendung von SVR als validierten Surrogatparameter für die Krankheitsprogression. Daher ist SVR der von Zulassungsbehörden empfohlene primäre Wirksamkeitsendpunkt bei Zulassungsstudien zur Bewertung von CHC-Therapien. Inzwischen wird für die klinische Entwicklung neuer DAAs das SVR12 (dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Ende der Therapie) als primärer klinischer Endpunkt empfohlen. Diese Empfehlung basiert auf einer Datenauswertung der FDA, die eine hohe Konkordanz zwischen diesen beiden Endpunkten ergab (231). Die Auswertung umfasste Daten von mehr als 13.000 Patienten, die an klinischen Studien mit pegyliertem-Interferon-

haltigen Regimen teilgenommen hatten. Die Sensitivität für SVR12 betrug 99%, die Spezifität 99%. Daher wird SVR12 als geeigneter primärer Endpunkt für Zulassungsstudien angesehen – sowohl für Interferon-haltige als auch für Interferon-freie Regime. Gleichwohl empfiehlt die FDA – insbesondere bei neuen direkt antiviral wirkenden Arzneimitteln und Kombinations-therapien – weiterhin die Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 – dem ehemaligen relevanten klinischen Endpunkt – zu überprüfen (190). Nach der Behandlung mit der FDC LDV/SOF zeigt die Konkordanz zwischen SVR12 und SVR 24 einen positiven prädiktiven Wert von 100% (siehe Tabelle 4-10 bis Tabelle 4-12).

SVR bei Hepatitis C ist ein vom IQWiG akzeptierter ausreichend valider Surrogatendpunkt (232). Der G-BA hat 2012 in den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen für die Proteasehemmer Telaprevir und Boceprevir darauf hingewiesen, dass SVR patientenrelevant ist. Der Zusatznutzen wird vom G-BA damit auf Basis des SVR als grundsätzlich quantifizierbar angesehen (20, 21). Seither liegen keine neuen Erkenntnisse zur Datenlage für die formale Validierung dieses Surrogatendpunktes vor. Auch von der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten wurde darauf hingewiesen, dass SVR von sämtlichen nationalen und internationalen Fachgesellschaften, den Zulassungsbehörden sowie anderen Institutionen als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt werde (207). Das Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem statistischen Bundesamt betrachtet SVR ebenfalls als Heilung (233). Es ist daher davon auszugehen, dass SVR auch weiterhin vom G-BA als patientenrelevanter und prinzipiell quantifizierbarer Endpunkt angesehen wird. Die Bedeutung dieses patientenrelevanten Endpunktes ist sowohl für Patienten als auch Experten der wichtigste Parameter (234).

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).

Studie	Studienregistereintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
ADVANCE	#NCT00627926 (38-42)	Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011 Jun 23;364(25):2405-16.(147) Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection; Supplementary Appendix. N Engl J Med. 2011 Jun 23;364(25):2405-16.(148) Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Telaprevir (INCIVO®). Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschl. Zirrhose). Stand: 14.10.2011 [cited 2011 Oct 14]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-36/2011-10-14_Modul4A_Telaprevir.pdf.(149)	keine
ATTAIN	#NCT01485991(95-98)	Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Simeprevir (OLYSIO®). Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Stand: 21.05.2014 [cited 2014 May 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-533/2014-05-21_Modul4A_Simeprevir.pdf .(164)	keine
Bronowicki 2014	#NCT01030432(61-64)	Bronowicki JP, Ratziu V, Gadano A, Thuluvath PJ, Bessone F, Martorell CT, et al. Randomized trial of asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin for previously untreated genotype 1 or 4 chronic hepatitis C. J Hepatol. 2014 Jul	keine

Studie	Studienregistereintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
		16.(159)	
COMMAND-1	#NCT01125189(65-68)	Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. Gut. 2014 Jul 30.(160)	keine
ELECTRON (Part 6) P7977-0523	#NCT01260350(85, 86)	Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Subramanian GM, et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. Gastroenterology. 2014 Mar;146(3):736-43 e1.	Gilead. SECOND INTERIM CLINICAL STUDY REPORT. A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3. P7977-0523 (ELECTRON). 20 November 2013.(168) Gilead. FINAL SYNOPTIC CLINICAL STUDY REPORT. A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3. P7977-0523 (ELECTRON). 11 March 2014.(167) Gilead. STATISTICAL ANALYSIS PLAN. A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3. P7977-0523 (ELECTRON). 10 September 2012.(170) Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety,

Studie	Studienregistereintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
			Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3. P7977-0523 (ELECTRON). Original Protocol: August 25, 2010; Amendment 1: November 9, 2010; Amendment 2: December 21, 2010; Amendment 3: April 22, 2011; Amendment 4: June 13, 2011; Amendment 5: August 25, 2011; Amendment 6: October 30, 2011; Amendment 7: January 31, 2012; Amendment 8: 19 March 2012; Amendment 9: 04 May 2012; Amendment 10: 9 July 2012; Amendment 11: 01 October 2012.(169)
ELECTRON-2 GS-US-337-0122	#NCT01826981(24, 25)	keine	Gilead. INTERIM SYNOPTIC CLINICAL STUDY REPORT. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. GS-US-337-0122 (ELECTRON-2). 06 January 2014.(121) Gilead. STATISTICAL ANALYSIS PLAN. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. GS-US-337-0122 (ELECTRON-2). 10 December 2013.(122) Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. GS-US-337-0122 (ELECTRON-2). Original: 04 February 2013; Amendment 1: 19 April 2013; Amendment 2: 10 September 2013; Amendment 3: 15 November 2013.(120)
ERADICATE	#NCT01878799(107, 108)	keine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT An Open Label Trial to Assess Safety, Tolerability, and Efficacy of the Fixed Dose Combination of GS-5885 and GS-7977 in HCV Genotype 1 Subjects Coinfected with HIV; 13-I-0159;

Studie	Studienregistereintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
			ERADICATE; July 3, 2014.(180) Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, G.Meissner E, et al. A Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in HCV Genotype 1 Subjects Coinfected with HIV Infection. ERADICATE. 2014. (181) Osinusi A NA, Townsend K, et al. . Supplement to: Osinusi A, Nelson A, Townsend K, et al. A Pilot Study to Evaluate the 3 Safety and Efficacy of Ledipasvir-Sofosbuvir in HCV Genotype 1 Subjects Coinfected with 4 HIV. ERADICATE. 2014.(182)
Flamm 2013	#NCT00845065(99-102)	Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM, et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Jan;11(1):81-7 e4; quiz e5.(176)	keine
GS-US-337-0113 (Japan)	#NCT01975675(26, 27)	keine	Gilead. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT. A Phase 3b, Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0113. 15 July 2014.(124) Gilead. STATISTICAL ANALYSIS PLAN. A Phase 3b, Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0113. Version 2.0; 09 June 2014.(123) Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 3b, Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Naïve and

Studie	Studienregistereintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
			Treatment-Experienced Japanese Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0113. Original: 17 July 2013; Amendment 1: 22 August 2013.(125)
GS-US-337-0121	#NCT01965535(89, 90)	Bourliere M. Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination is Safe and Efficacious in Cirrhotic Patients Who Have Previously Failed Protease-Inhibitor Based Triple Therapy; Präsentation AASLD November 2014. 2014.(172)	Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks with Ribavirin or for 24 Weeks Without Ribavirin in Treatment-Experienced Cirrhotic Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0121. Original: 14 June 2013; Amendment 1: 10 January 2014.(235)
ILLUMINATE	#NCT00758043(43-45)	Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Telaprevir (INCIVO®). Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschl. Zirrhose). Stand: 14.10.2011 [cited 2011 Oct 14]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-36/2011-10-14_Modul4A_Telaprevir.pdf .(149) Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):1014-24.(150)	keine
ION-1 GS-US-337-0102	#NCT01701401(30-33)	Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014 May 15;370(20):1889-98.(141)	Gilead. FINAL CLINICAL STUDY REPORT. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0102 (ION-1). 28 July 2014.(138) Gilead. STATISTICAL ANALYSIS PLAN. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0102. ION-1. Version 1, March 15 2013.

Studie	Studienregistereintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
			STATISTICAL ANALYSIS PLAN Amendment 1, 18 September, 2013. DATA MONITORING COMMITTEE (DMC) CHARTER, 20 December 2012.(139) Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0102. ION-1. 29 August 2012. (140)
ION-2 GS-US-337-0109	#NCT01768286(87, 88)	Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014 Apr 17;370(16):1483-93.(130)	Gilead. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0109 (ION-2). 09 January 2014.(129) Gilead. FINAL SYNOPTIC STUDY REPORT. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0109 (ION-2). 09 June 2014.(126) Gilead. STATISTICAL ANALYSIS PLAN. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0109. ION-2. Version 1.0, 4 October 2013. DATA MONITORING COMMITTEE (DMC) CHARTER, 04 February 2013. DATA MONITORING COMMITTEE (DMC) CHARTER Amendment 1, 7 May 2013.(128) Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose

Studie	Studienregistereintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
			Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0109. ION-2. 03 December 2012. PROTOCOL AMENDMENT 1, 18 January 2013. Administrative Letter 3, 22 February 2013(127)
ION-3 GS-US-337-0108	#NCT01851330(34, 35)	Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med. 2014 May 15;370(20):1879-88.(146)	Gilead. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 8 Weeks and Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Treatment-Naive Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0108 (ION-3). 17 January 2014.(145) Gilead. FINAL SYNOPTIC CLINICAL STUDY REPORT. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 8 Weeks and Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Treatment-Naive Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0108 (ION-3). 16 June 2014.(142) Gilead. STATISTICAL ANALYSIS PLAN. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 8 Weeks and Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Treatment-Naive Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0108 (ION-3). Version 1, 04 November, 2013. DATA MONITORING COMMITTEE (DMC) CHARTER, 16 July 2013.(144) Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 8 Weeks and Sofosbu-

Studie	Studienregistereintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
			vir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0108. ION-3. 19 March 2013. CLINICAL STUDY PROTOCOL Amendment 1, 06 May 2013. PROTOCOL AMENDMENT 1 Summary of Changes, 06 May 2013. Administrative Letter 1, 09 April 2013.(143)
JUMP-C	#NCT01057667 (69, 70)	Pockros PJ, Jensen D, Tsai N, Taylor R, Ramji A, Cooper C, et al. JUMP-C: A randomized trial of mericitabine plus pegylated interferon alpha-2a/ribavirin for 24 weeks in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. Hepatology. [10.1002/hep.26275 doi]. 2013;58(2):514-23.(161)	keine
Laguno 2004	nein	Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. AIDS. 2004 Sep 3;18(13):F27-36.(183)	keine
Laguno 2009	nein	Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. Hepatology. 2009 Jan;49(1):22-31.(184)	keine

Studie	Studienregistereintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
LONESTAR GS-US-337-0118	#NCT01726517(36, 37)	Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2014 Feb 8;383(9916):515-23.(134)	Gilead. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT. A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0118 (LONESTAR). 18 September 2013.(132) Gilead. STATISTICAL ANALYSIS PLAN. A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0118 (LONESTAR). 08 July 2013.(133) Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0118 (LONESTAR). Original: 05 October 2012; Administrativ Letter 1, 10 October 2012; Administrative Letter 2, 25 October 2012.(131)
Manns 2014	#NCT01353911(46-49)	Manns MP, Vierling JM, Bacon BR, Bruno S, Shibolet O, Baruch Y, et al. The combination of MK-5172, peginterferon, and ribavirin is effective in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection without cirrhosis. Gastroenterology. 2014 Aug;147(2):366-76 e6.(151)	keine
Marcellin 2011	#NCT00528528 (50-52)	Marcellin P, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2011;140:459-68.(152) Serfaty L, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon alpha and ribavirin in treatment-naïve patients infected with HCV genotype 1. Gut. 2012 Oct;61(10):1473-80.(153)	keine

Studie	Studienregistereintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
OPTIMIZE	#NCT01241760(53-56)	Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S, et al. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2014 Mar;146(3):744-53 e3.(154)	keine
PROPEL	#NCT00869661(71-73)	Wedemeyer H, Jensen D, Herring R, Jr., Ferenci P, Ma MM, Zeuzem S, et al. PROPEL: A randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. Hepatology. [10.1002/hep.26274 doi]. 2013;58(2):524-37.(162)	keine
QUEST-1	#NCT01289782(74-77)	Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2014 Aug 2;384(9941):403-13.(163) Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Simeprevir (OLYSIO®). Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Stand: 21.05.2014 [cited 2014 May 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-533/2014-05-21_Modul4A_Simeprevir.pdf .(164)	keine
QUEST-2	#NCT01290679(78-81)	Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2014 Aug 2;384(9941):414-26.(165) Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Simeprevir (OLYSIO®). Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Stand: 21.05.2014 [cited 2014 May 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-533/2014-05-	keine

Studie	Studienregistereintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
		21_Modul4A_Simeprevir.pdf.(164)	
REALIZE	#NCT00703118 (91-94)	Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med. 2011;364(25):2417-28.(173) Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection; Supplement. N Engl J Med. 2011;364(25):2417-28(174) Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Telaprevir (INCIVO®). Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschl. Zirrhose). Stand: 14.10.2011 [cited 2011 Oct 14]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-36/2011-10-14_Modul4A_Telaprevir.pdf.(149)	keine
RESPOND-2	#NCT00708500 (103-106)	Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011 Mar 31;364(13):1207-17.(179) Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Goodman Z, et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. J Hepatol. 2013 Mar;58(3):479-87.(158) MSD SHARP & DOHME GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Boceprevir (VICTRELIS®). Modul 4 A. Chronische Hepatitis C. Stand: 29.08.2011 [cited 2011 Aug 29]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-10/2011-08-29_Modul4A_Boceprevir.pdf.(157)	keine

Studie	Studienregistereintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
Rodriguez-Torres 2012	#NCT00353418(109-111)	Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, Sterling R, Sulkowski M, Hassanein T, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. HIV Clin Trials. 2012 May-Jun;13(3):142-52.(185)	keine
SOLAR-1	#NCT01938430(28, 29)	Flamm SL. Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study; Präsentation AASLD November 2014. 2014.(136) Reddy KR. Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients with Post Transplant Recurrence: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study; Präsentation AASLD November 2014. 2014.(137)	Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin Administered in Subjects Infected with Chronic HCV who have Advanced Liver Disease or are Post-Liver Transplant. GS-US-337-0123 (SOLAR-1). Original: 14 June 2013.(236) Gilead. INTERIM ABBREVIATED CLINICAL STUDY REPORT. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin Administered in Subjects Infected with Chronic HCV who have Advanced Liver Disease or are Post-Liver Transplant. GS-US-337-0123 (SOLAR-1). 25 June 2014.(135)
SPRINT-1	#NCT00423670 (82-84)	Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet. 2010;376:705-16.(166)	keine

Studie	Studienregistereintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
SPRINT-2	#NCT00705432(57-60)	Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. NEnglJMed. [10.1056/NEJMoa1010494 doi]. 2011;364(13):1195-206.(155) Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection; Appendix. NEnglJMed. [10.1056/NEJMoa1010494 doi]. 2011;364(13):1195-206.(156) Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Goodman Z, et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. J Hepatol. 2013 Mar;58(3):479-87.(158) MSD SHARP & DOHME GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Boceprevir (VICTRELIS®). Modul 4 A. Chronische Hepatitis C. Stand: 29.08.2011 [cited 2011 Aug 29]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-10/2011-08-29_Modul4A_Boceprevir.pdf.(157)	keine
Sulkowski 2013a	#NCT00959699(112, 114, 117, 119)	Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2013 Jul;13(7):597-605.(186)	keine
Sulkowski 2013b	#NCT00983853(113, 115, 116, 118)	Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. Ann Intern Med. 2013 Jul 16;159(2):86-96.(187)	keine

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. Gilead. HARVONI SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS, Stand: September 2014.
2. Yan KK, Guirgis M, Dinh T, George J, Dev A, Lee A, et al. Treatment responses in Asians and Caucasians with chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol.* 2008 Jun 7;14(21):3416-20.
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinfo VICTRELIS 200 mg Hartkapseln, Stand: August 2014 [cited 2014 Sept 18]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
4. Janssen Cilag. Fachinfo INCIVO 375 mg Filmtabletten, Stand: Juni 2014 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
5. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte-Nr. 107. Boceprevir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A11-17. Version 1.0. Köln.Stand: 29.11.2011. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-10/2011-08-29_Modul4A_Boceprevir.pdf.
6. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol.* 2010;48(2):289-351.
7. Roche. Fachinfo PEGASYS 90/135/180 Mikrogramm, Stand: April 2014 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
8. MSD SHARP & DOHME GmbH. Fachinfo PEGINTRON Clearclick Fertigpen, Stand: Mai 2014 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
9. Roche. Fachinfo COPEGUS, Stand: April 2014 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
10. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 4.1. 2013 Nov 28. Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
11. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health.* 2004 Mar;94(3):361-6.
12. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte-Nr. 219. Sofosbuvir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A14-05. Version 1.0. Köln.Stand: 29.04.2014. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-444/2014-04-29_Nutzenbewertung%20IQWiG_Sofosbuvir.pdf.
13. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014 Feb;60(2):392-420.
14. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology.* 2014 Jun;146(7):1669-79 e3.

15. Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW, et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology*. 2014 Feb;146(2):430-41 e6.
16. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclerc L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1122-6.
17. Zeuzem S, Heathcote EJ, Shiffman ML, Wright TL, Bain VG, Sherman M, et al. Twelve weeks of follow-up is sufficient for the determination of sustained virologic response in patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2003 Jul;39(1):106-11.
18. Ng V, Saab S. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Nov;9(11):923-30.
19. Gilead. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sofosbuvir (SOVALDI®). Modul 4 A. Chronische Hepatitis C. Stand: 17.01.2014 [cited 2014 Jan 17]. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-442/Modul4A.pdf>.
20. G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Boceprevir. Vom 01. März 2012. Berlin 2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf.
21. G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Telaprevir. Vom 29. März 2012. Berlin 2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf.
22. G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir vom 17. Juli 2014. Berlin 2014. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2029/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofosbuvir_2014-02-01-D-091_BAnz.pdf.
23. Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren; HTA Bericht 88. 2009. Available from: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta243_bericht_de.pdf.
24. ClinicalTrials.gov. Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection in Subjects With Chronic Genotype 1, 2, 3, or 6 HCV Infection; NCT01826981; ELECTRON-2 [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
25. International Clinical Trials Registry Platform. Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection in Subjects With Chronic Genotype 1, 2, 3, or 6 HCV Infection; ELECTRON-2 [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
26. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection; NCT01975675; Japan [cited 2014 Sept 24]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.

27. International Clinical Trials Registry Platform. Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection; Japan [cited 2014 Sept 24]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
28. ClinicalTrials.gov. Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin in Subjects With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant; NCT01938430; SOLAR-1 [cited 2014 Oct 02]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
29. International Clinical Trials Registry Platform. Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin in Subjects With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant; SOLAR-1 [cited 2014 Nov 12]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
30. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination (FDC) With and Without Ribavirin for the Treatment of HCV; NCT01701401; ION-1 [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
31. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for GS-US-337-0102; ION-1 [cited 2014 Oct 06]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
32. International Clinical Trials Registry Platform. Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination (FDC) With and Without Ribavirin for the Treatment of HCV; ION-1 [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
33. PharmNet.Bund - Clinical Trials. 2012-003387-43 A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection; ION-1 [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
34. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-3) [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
35. International Clinical Trials Registry Platform. Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-3) [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
36. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of LDV/SOF Fixed-Dose Combination (FDC) ± Ribavirin in HCV Genotype 1 Subjects; NCT01726517; LONESTAR [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
37. International Clinical Trials Registry Platform. Safety and Efficacy of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination (FDC) ± Ribavirin in HCV Genotype 1 Subjects; LONESTAR [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
38. ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Pegasys® and Copegus® in Treatment-Naïve Subjects With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV); NCT00627926; ADVANCE [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
39. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for VX07-950-108; ADVANCE [cited 2014 Oct 06]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
40. International Clinical Trials Registry Platform. A Phase 3 Study of 2 Dose Regimens of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C - ADVANCE [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.

41. International Clinical Trials Registry Platform. A Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Pegasys® and Copegus® in Treatment-Naïve Subjects With Genotype 1 HCV; ADVANCE [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
42. PharmNet.Bund - Clinical Trials. 2007-004720-20 A Phase 3 Study of 2 Dose Regimens of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C; ADVANCE [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
43. ClinicalTrials.gov. A Study Evaluating 24-Week and 48-Week Telaprevir-Based Regimen in Treatment Naïve Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Who Achieve an Extended Rapid Viral Response; NCT00758043; ILLUMINATE [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
44. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for 2008-003836-39; ILLUMINATE [cited 2014 Oct 06]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
45. International Clinical Trials Registry Platform. A Randomized Study of Stopping Treatment at 24 Weeks or Continuing Treatment to 48 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C who Achieve an Extended Rapid Viral Response (eRVR) While Receiving Telaprevir, Peginterferon Alfa2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®); ILLUMINATE [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
46. ClinicalTrials.gov. MK-5172 Administered With Peginterferon and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C (MK-5172-003); NCT01353911; MANNS [cited 2014 Sept 26]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
47. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for 2011-000759-18; MANNS [cited 2014 Sept 26]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
48. International Clinical Trials Registry Platform. MK-5172 Administered With Peginterferon and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C (MK-5172-003); MANNS [cited 2014 Sept 26]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
49. PharmNet.Bund - Clinical Trials. 2011-000759-18 A Randomized, Active-Controlled Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon alfa-2b and Ribavirin in Treatment-Naïve and Prior Treatment Failure to Pegylated Interferon and Ribavirin Patients with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection; MANNS [cited 2014 Oct 02]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
50. ClinicalTrials.gov. An Open-Label Study of Telaprevir Administered Every 12 or 8 Hours in Combination With One of Two Pegylated Interferons and Ribavirin in Treatment-Naïve Genotype 1 Chronic Hepatitis C Participants; NCT00528528; MARCELLIN [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
51. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for NV21075; MARCELLIN [cited 2014 Oct 06]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
52. International Clinical Trials Registry Platform. A Randomized, Partially-blind Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Effect on Virological Response of Treatment with the HCV Protease Inhibitor RO5190591 in combination with Pegasys and Copegus for 12 weeks, versus treatment with Pegasys and Copegus alone, in Treatment-Naïve Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection; MARCELLIN [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.

53. ClinicalTrials.gov. VX-950-C211 - A Dosing Regimen Study (Twice Daily Versus Every 8 Hours) of Telaprevir in Treatment-naïve Participants With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection; NCT01241760; OPTIMIZE [cited 2014 Sept 26]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
54. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for 2010-021628-84; OPTIMIZE [cited 2014 Sept 26]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
55. International Clinical Trials Registry Platform. A study to compare two dosing schedules (every 8 hours versus twice daily) for telaprevir when combined with pegylated interferon alfa-2a, ribavirin and hepatitis C virus genotype 1 in patients with HCV-1 who were never treated before; OPTIMIZE [cited 2014 Sept 26]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
56. PharmNet.Bund - Clinical Trials. 2010-021628-84 A randomized, open-label, Phase 3 study of telaprevir administered twice daily or every 8 hours in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection; OPTIMIZE [cited 2014 Oct 02]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
57. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (Study P05216AM2) (COMPLETED); NCT00705432; SPRINT-2 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
58. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for 2007-005508-42; SPRINT-2 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
59. International Clinical Trials Registry Platform. A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1; SPRINT-2 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
60. PharmNet.Bund - Clinical Trials. 2007-005508-42 A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1; SPRINT-2 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
61. ClinicalTrials.gov. Study of BMS-650032 With Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin; NCT01030432; BRONOWICKI [cited 2014 Sept 26]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
62. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for 2009-013652-69; BRONOWICKI [cited 2014 Sept 26]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
63. International Clinical Trials Registry Platform. A Phase 2a/2b study of BMS-650032 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naïve Subjects with Genotypes 1 and 4 Chronic Hepatitis C Infection; BRONOWICKI [cited 2014 Sept 26]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
64. PharmNet.Bund - Clinical Trials. 2009-013652-69 A Phase 2a/2b study of BMS-650032 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naïve Subjects with Genotypes 1 and 4 Chronic Hepatitis C Infection. Revised Protocol 05, incorporating Protocol Amendments 03, 05, 06, 07 and 08.+ Pharmacogenetics Blood Sample Protocol Amendment 01 (v2.0, Dated 12-Nov-2009); BRONOWICKI [cited 2014 Oct 02]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
65. ClinicalTrials.gov. Study of BMS-790052 Add-On to Standard of Care in Treatment Naïve Subjects (HEPCAT); NCT01125189; COMMAND [cited 2014 Sept 26]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.

66. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for 2010-018295-24; COMMAND [cited 2014 Sept 26]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
67. International Clinical Trials Registry Platform. Study of BMS-790052 Add-On to Standard of Care in Treatment Naive Subjects HEPCAT; COMMAND [cited 2014 Sept 26]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
68. PharmNet.Bund - Clinical Trials. 2010-018295-24 A Phase 2b Study of BMS-790052 in Combination with Peg-InterferonAlfa-2a and Ribavirin in Treatment Naive Subjects with Chronic HepatitisC Genotype 1 and 4 InfectionRevised Protocol Number 03, incorporating amendments 03, 04 and 05+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0, dated 16-Apr-10); COMMAND [cited 2014 Oct 02]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
69. ClinicalTrials.gov. A Study of RO5024048 in Combination With Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 or 4; NCT01057667; JUMP-C [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
70. International Clinical Trials Registry Platform. A Study of RO5024048 in Combination With Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 or 4; JUMP-C [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
71. ClinicalTrials.gov. A Study of RO5024048 in Combination With Pegasys and Copegus in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C, Genotype 1 or 4; NCT00869661; PROPEL [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
72. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for NV20536; PROPEL [cited 2014 Oct 06]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
73. International Clinical Trials Registry Platform. A Study of RO5024048 in Combination With Pegasys and Copegus in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C, Genotype 1 or 4; PROPEL [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
74. ClinicalTrials.gov. An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of TMC435 in Treatment-naive, Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients (QUEST-1); NCT01289782; QUEST-1 [cited 2014 Oct 02]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
75. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for 2010-020444-36; QUEST-1 [cited 2014 Oct 02]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
76. International Clinical Trials Registry Platform. TMC435-TiDP16-C208 - Phase III Trial of TMC435 in Treatment-naive, Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients; QUEST-1 [cited 2014 Oct 02]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
77. PharmNet.Bund - Clinical Trials. 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 alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected subjects; QUEST-1 [cited 2014 Oct 02]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
78. ClinicalTrials.gov. An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of TMC435 in Treatment-naive, Genotype 1 Hepatitis C-infected Participants (QUEST-2); NCT01290679; QUEST-2 [cited 2014 Oct 02]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
79. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for 2010-021174-11; QUEST-2 [cited 2014 Oct 02]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
80. International Clinical Trials Registry Platform. 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 tratamiento que incluye peginterferón alfa-2a (Pegasys®) y ribavirina (Copegus®) o peginterferón alfa-2b (PegIntron®) y ribavirina (Rebetol®) en sujetos infectados por el virus de la hepatitis C, genotipo 1, no tratados previamente. 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 [cited 2014 Oct 02]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.

81. PharmNet.Bund - Clinical Trials. 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 alpha-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or peginterferon alpha-2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects; QUEST-2 [cited 2014 Oct 02]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

82. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of SCH 503034 in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Infected With Genotype 1 (Study P03523); NCT00423670; SPRINT-1 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.

83. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for 2006-002543-92; SPRINT-1 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

84. PharmNet.Bund - Clinical Trials. 2006-002543-92 A Safety and Efficacy Study of SCH 503034 in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Infected With Genotype 1; SPRINT-1 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

85. ClinicalTrials.gov. Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3; NCT01260350; ELECTRON [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.

86. International Clinical Trials Registry Platform. Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3; ELECTRON [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.

87. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-2); NCT01768286; ION-2 [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.

88. International Clinical Trials Registry Platform. Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV ION-2; ION-2 [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.

89. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Cirrhotic Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection; NCT01965535; GS-US-337-0121 [cited 2014 Nov 12]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.

90. International Clinical Trials Registry Platform. Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Cirrhotic Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection; GS-US-337-0121 [cited 2014 Nov 12]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.

91. ClinicalTrials.gov. A Safety and Effectiveness Study of Telaprevir in Chronic, Genotype 1, Hepatitis C Patients That Failed Previous Standard Treatment; NCT00703118; REALIZE [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.

92. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for VX-950-TIDP24-C216; REALIZE [cited 2014 Oct 07]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
93. International Clinical Trials Registry Platform. A Safety and Effectiveness Study of Telaprevir in Chronic, Genotype 1, Hepatitis C Patients That Failed Previous Standard Treatment; REALIZE [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
94. PharmNet.Bund - Clinical Trials. 2008-000533-22 A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III trial of 2 regimens of telaprevir (with and without delayed start) combined with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) in subjects with chronic genotype 1 hepatitis C infection who failed prior pegylated interferon plus ribavirin treatment; REALIZE [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
95. ClinicalTrials.gov. 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); NCT01485991; ATTAIN [cited 2014 Sept 26]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
96. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for TMC435HPC3001; ATTAIN [cited 2014 Sept 26]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
97. International Clinical Trials Registry Platform. 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 [cited 2014 Sept 26]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
98. PharmNet.Bund - Clinical Trials. 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; ATTAIN [cited 2014 Oct 02]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
99. ClinicalTrials.gov. Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin (Study P05685AM2)(COMPLETED); NCT00845065; FLAMM [cited 2014 Oct 02]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
100. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for P05685; FLAMM [cited 2014 Oct 02]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
101. International Clinical Trials Registry Platform. Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin (Study P05685AM2)(COMPLETED); FLAMM [cited 2014 Oct 02]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
102. PharmNet.Bund - Clinical Trials. 2008-004760-39 A phase 3 safety and efficacy study of boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin; FLAMM [cited 2014 Oct 02]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
103. ClinicalTrials.gov. Boceprevir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin (Study P05101AM3)(COMPLETED);

- NCT00708500; RESPOND-2 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
104. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for 2007-005151-42; RESPOND-2 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
105. International Clinical Trials Registry Platform. Safety and Efficacy of Boceprevir in Asia Pacific Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (P07063); RESPOND-2 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
106. PharmNet.Bund - Clinical Trials. 2007-005151-42 A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin; RESPOND-2 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
107. ClinicalTrials.gov. Study of A Combination Pill With GS-7977 and GS-5885 for Hepatitis C in People With HIV; NCT01878799; ERADICATE [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
108. International Clinical Trials Registry Platform. Study of A Combination Pill With GS-7977 and GS-5885 for Hepatitis C in People With HIV; ERADICATE [cited 2014 Oct 06]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
109. ClinicalTrials.gov. A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus COPEGUS (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Genotype 1 and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Co-infection; NCT00353418; RODRIGUEZ-TORREZ [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
110. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for NV18209; RODRIGUEZ-TORRES [cited 2014 Oct 07]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
111. International Clinical Trials Registry Platform. A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus COPEGUS (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Genotype 1 and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Co-infection; RODRIGUEZ-TORRES [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
112. ClinicalTrials.gov. A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected With HIV and Hepatitis C (P05411 AM4); NCT00959699; SULKOWSKI 2013a [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
113. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for P05411; SULKOWSKI 2013a [cited 2014 Oct 07]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
114. International Clinical Trials Registry Platform. A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected With HIV and Hepatitis C (P05411 AM4); SULKOWSKI 2013a [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.
115. PharmNet.Bund - Clinical Trials. 2008-004864-38 A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C; SULKOWSKI 2013a [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
116. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Subjects Co-Infected With Hepatitis C Virus (HCV) and HIV; NCT00983853; SULKOWSKI 2013b [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
117. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for NCT00983853; SULKOWSKI 2013b [cited 2014 Oct 07]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
118. International Clinical Trials Registry Platform. Safety and Efficacy of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Subjects Co-Infected With

Hepatitis C Virus (HCV) and HIV; SULKOWSKI 2013b [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch>.

119. PharmNet.Bund - Clinical Trials. 2008-007995-81 A Phase 2a, 2-Part, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa 2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects who Have Chronic HCV-1/HIV-1 Co-Infection and are Treatment-Naïve for Hepatitis C; SULKOWSKI 2013b [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

120. Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. GS-US-337-0122 (ELECTRON-2). Original: 04 February 2013; Amendment 1: 19 April 2013; Amendment 2: 10 September 2013; Amendment 3: 15 November 2013.

121. Gilead. INTERIM SYNOPTIC CLINICAL STUDY REPORT. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. GS-US-337-0122 (ELECTRON-2). 06 January 2014.

122. Gilead. STATISTICAL ANALYSIS PLAN. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. GS-US-337-0122 (ELECTRON-2). 10 December 2013.

123. Gilead. STATISTICAL ANALYSIS PLAN. A Phase 3b, Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0113. Version 2.0; 09 June 2014.

124. Gilead. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT. A Phase 3b, Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0113. 15 July 2014.

125. Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 3b, Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0113. Original: 17 July 2013; Amendment 1: 22 August 2013.

126. Gilead. FINAL SYNOPTIC STUDY REPORT. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0109 (ION-2). 09 June 2014.

127. Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0109. ION-2. 03 December 2012. PROTOCOL AMENDMENT 1, 18 January 2013. Administrative Letter 3, 22 February 2013.

128. Gilead. STATISTICAL ANALYSIS PLAN. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0109. ION-2. Version 1.0, 4 October 2013.

DATA MONITORING COMMITTEE (DMC) CHARTER, 04 February 2013. DATA MONITORING COMMITTEE (DMC) CHARTER Amendment 1, 7 May 2013.

129. Gilead. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0109 (ION-2). 09 January 2014.

130. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014 Apr 17;370(16):1483-93.

131. Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0118 (LONESTAR). Original: 05 October 2012; Administrativ Letter 1, 10 October 2012; Administrative Letter 2, 25 October 2012.

132. Gilead. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT. A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0118 (LONESTAR). 18 September 2013.

133. Gilead. STATISTICAL ANALYSIS PLAN. A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0118 (LONESTAR). 08 July 2013.

134. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2014 Feb 8;383(9916):515-23.

135. Gilead. INTERIM ABBREVIATED CLINICAL STUDY REPORT. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin Administered in Subjects Infected with Chronic HCV who have Advanced Liver Disease or are Post-Liver Transplant. GS-US-337-0123 (SOLAR-1). 25 June 2014.

136. Flamm SL. Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study; Präsentation AASLD November 2014. 2014.

137. Reddy KR. Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients with Post Transplant Recurrence: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study; Präsentation AASLD November 2014. 2014.

138. Gilead. FINAL CLINICAL STUDY REPORT. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0102 (ION-1). 28 July 2014.

139. Gilead. STATISTICAL ANALYSIS PLAN. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0102. ION-1. Version 1, March 15 2013. STATISTICAL ANALYSIS PLAN Amendment 1, 18 September, 2013. DATA MONITORING COMMITTEE (DMC) CHARTER, 20 December 2012.

140. Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose

Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0102. ION-1. 29 August 2012.

141. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014 May 15;370(20):1889-98.

142. Gilead. FINAL SYNOPTIC CLINICAL STUDY REPORT. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 8 Weeks and Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0108 (ION-3). 16 June 2014.

143. Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 8 Weeks and Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0108. ION-3. 19 March 2013. CLINICAL STUDY PROTOCOL Amendment 1, 06 May 2013. PROTOCOL AMENDMENT 1 Summary of Changes, 06 May 2013. Administrative Letter 1, 09 April 2013.

144. Gilead. STATISTICAL ANALYSIS PLAN. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 8 Weeks and Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0108 (ION-3). Version 1, 04 November, 2013. DATA MONITORING COMMITTEE (DMC) CHARTER, 16 July 2013.

145. Gilead. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 8 Weeks and Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0108 (ION-3). 17 January 2014.

146. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014 May 15;370(20):1879-88.

147. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2405-16.

148. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection; Supplementary Appendix. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2405-16.

149. Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Telaprevir (INCIVO®). Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschl. Zirrhose). Stand: 14.10.2011 [cited 2011 Oct 14]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-36/2011-10-14_Modul4A_Telaprevir.pdf.

150. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):1014-24.

151. Manns MP, Vierling JM, Bacon BR, Bruno S, Shibolet O, Baruch Y, et al. The combination of MK-5172, peginterferon, and ribavirin is effective in treatment-naïve patients

with hepatitis C virus genotype 1 infection without cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014 Aug;147(2):366-76 e6.

152. Marcellin P, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140:459-68.

153. Serfaty L, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon alpha and ribavirin in treatment-naïve patients infected with HCV genotype 1. *Gut*. 2012 Oct;61(10):1473-80.

154. Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S, et al. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):744-53 e3.

155. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. [10.1056/NEJMoa1010494 doi]. 2011;364(13):1195-206.

156. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection; Appendix. *N Engl J Med*. [10.1056/NEJMoa1010494 doi]. 2011;364(13):1195-206.

157. MSD SHARP & DOHME GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Boceprevir (VICTRELIS®). Modul 4 A. Chronische Hepatitis C. Stand: 29.08.2011 [cited 2011 Aug 29]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-10/2011-08-29_Modul4A_Boceprevir.pdf.

158. Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Goodman Z, et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. *J Hepatol*. 2013 Mar;58(3):479-87.

159. Bronowicki JP, Ratziu V, Gadano A, Thuluvath PJ, Bessone F, Martorell CT, et al. Randomized trial of asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin for previously untreated genotype 1 or 4 chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2014 Jul 16.

160. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut*. 2014 Jul 30.

161. Pockros PJ, Jensen D, Tsai N, Taylor R, Ramji A, Cooper C, et al. JUMP-C: A randomized trial of mericitabine plus pegylated interferon alpha-2a/ribavirin for 24 weeks in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology*. [10.1002/hep.26275 doi]. 2013;58(2):514-23.

162. Wedemeyer H, Jensen D, Herring R, Jr., Ferenci P, Ma MM, Zeuzem S, et al. PROPEL: A randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology*. [10.1002/hep.26274 doi]. 2013;58(2):524-37.

163. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Aug 2;384(9941):403-13.

164. Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Simeprevir (OLYSIO®). Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Stand: 21.05.2014 [cited 2014 May 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-533/2014-05-21_Modul4A_Simeprevir.pdf.

165. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients

with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Aug 2;384(9941):414-26.

166. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010;376:705-16.

167. Gilead. FINAL SYNOPTIC CLINICAL STUDY REPORT. A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3. P7977-0523 (ELECTRON). 11 March 2014.

168. Gilead. SECOND INTERIM CLINICAL STUDY REPORT. A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3. P7977-0523 (ELECTRON). 20 November 2013.

169. Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3. P7977-0523 (ELECTRON). Original Protocol: August 25, 2010; Amendment 1: November 9, 2010; Amendment 2: December 21, 2010; Amendment 3: April 22, 2011; Amendment 4: June 13, 2011; Amendment 5: August 25, 2011; Amendment 6: October 30, 2011; Amendment 7: January 31, 2012; Amendment 8: 19 March 2012; Amendment 9: 04 May 2012; Amendment 10: 9 July 2012; Amendment 11: 01 October 2012.

170. Gilead. STATISTICAL ANALYSIS PLAN. A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3. P7977-0523 (ELECTRON). 10 September 2012.

171. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Subramanian GM, et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):736-43 e1.

172. Bourliere M. Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination is Safe and Efficacious in Cirrhotic Patients Who Have Previously Failed Protease-Inhibitor Based Triple Therapy; Präsentation AASLD November 2014. 2014.

173. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417-28.

174. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection; Supplement. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417-28.

175. Reddy K, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. A Phase III randomised, double-blind study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of simeprevir vs telaprevir in combination with pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 1 treatment-experienced patients: the ATTAIN study. (APASL) 24th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver; 12-15 March, 2014; Brisbane, Australia 2014.

176. Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM, et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan;11(1):81-7 e4; quiz e5.
177. Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Bronowicki JP, Manns MP, Bacon BR, et al. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials. *J Hepatol*. 2014 Aug;61(2):200-9.
178. Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Bronowicki JP, Manns MP, Bacon BR, et al. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials; Supplementary Data. *J Hepatol*. 2014 Aug;61(2):200-9.
179. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011 Mar 31;364(13):1207-17.
180. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT An Open Label Trial to Assess Safety, Tolerability, and Efficacy of the Fixed Dose Combination of GS-5885 and GS-7977 in HCV Genotype 1 Subjects Coinfected with HIV; 13-I-0159; ERADICATE; July 3, 2014.
181. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, G.Meissner E, et al. A Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in HCV Genotype 1 Subjects Coinfected with HIV Infection. ERADICATE. *JAMA*. [submitted]. 2014.
182. Osinusi A NA, Townsend K, et al. . Supplement to: Osinusi A, Nelson A, Townsend K, et al. A Pilot Study to Evaluate the 3 Safety and Efficacy of Ledipasvir-Sofosbuvir in HCV Genotype 1 Subjects Coinfected with 4 HIV. ERADICATE. *JAMA*. [submitted]. 2014.
183. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*. 2004 Sep 3;18(13):F27-36.
184. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology*. 2009 Jan;49(1):22-31.
185. Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, Sterling R, Sulkowski M, Hassanein T, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials*. 2012 May-Jun;13(3):142-52.
186. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jul;13(7):597-605.
187. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 Jul 16;159(2):86-96.
188. European Medicines Agency. Guideline on the clinical Evaluation of direct acting antiviral Agents intended for Treatment of chronic Hepatitis C. London2009.
189. European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. Draft. London2011.
190. FDA. Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment, Draft Guidance 2013 [cited 2013 Dec 04]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM225333.pdf>.

191. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer. Stellungnahme zu Sofosbuvir, Nr. 219, A14-05, Version 1.0, 29.04.2014 [veröffentlicht am 23.05.2014] [cited 2014 Jun 26]. Available from: <http://akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Sofosbuvir/Sofosbuvir.pdf>.
192. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009 Sep 17;461(7262):399-401.
193. Bellanti F, Vendemiale G, Altomare E, Serviddio G. The impact of interferon lambda 3 gene polymorphism on natural course and treatment of hepatitis C. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:849373.
194. Gilead. FINAL CLINICAL STUDY REPORT. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of PSI-7977 and Ribavirin for 12 Weeks Compared to Pegylated Interferon and Ribavirin for 24 Weeks in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. P7977-1231 (FISSION). 2013 Jul 2.
195. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte-Nr. 115. Telaprevir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A11-25. Version 1.0. Köln.Stand: 12.01.2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-37/2011-10-15-D-022_Telaprevir_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF.
196. European Medicines Agency. CHMP assessment report HARVONI, EMA/CHMP/478431/2014, 25 September 2014.
197. DAIDS RSC. Division of aids table for grading the severity of adult and pediatric adverse events version 1.0 [cited 2013 Nov 26]. Available from: <http://rsc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table for Grading Severity of Adult Pediatric Adverse Events.pdf>.
198. Gilead. GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities. 2012 Jan 19.
199. Ware JETSC. SF-36® Health Survey Update [cited 2013 Sep 13]. Available from: <http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml>.
200. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut*. 1999 Aug;45(2):295-300.
201. FACIT. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) Scale: Summary of development and validation. [cited 2008 Jun 02].
202. WPAI. WPAI Hepatitis C English US original. Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, Hepatitis C, V2.0.
203. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ*. 2007;334(7589):349–51. Correction in: *BMJ*. 2007 March 24; 334(7594): 0
204. Janssen Cilag. Fachinfo OLYSIO® 150 mg Hartkapseln, Stand: Juni 2014 [cited 2014 Nov 12]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
205. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer. Stellungnahme zu Boceprevir, Nr. 107, A11-17, Version 1.0, 29.11.2011 [veröffentlicht 21.12.2011] [cited 2014 Nov 12]. Available from: <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Boceprevir/Boceprevir.pdf>.
206. Sarrazin C, Thomas Berg, Peter Buggisch, Matthias Dollinger, Holger Hinrichsen, Dietrich Hüppe, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C; Addendum zur Hepatitis C Leitlinie im Auftrag der folgenden Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS),

Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng), Kompetenznetz Hepatitis / Deutsche Leberstiftung, Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP), Berufsverband Deutscher Pathologen, Gesellschaft für Virologie (GfV), Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE), Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG), Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG), Deutsche Leberhilfe e.V. 2014. Available from: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-und_Stoffwechselkrankheiten/021-012a_Hepatitis-C-Addendum_20104-09.pdf.

207. G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Boceprevir. Vom 1. März 2012. Berlin Stand: 25. September 2012.

208. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 04 12 [cited 2012 Jan 30]. Available from: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reKW2JxeGcZfs/PDF/29jXZPKQKsH01g.pdf.

209. McCombs J, Matsuda T, Tonnu-Mihara I, Saab S, Hines P, L'Italien G, et al. The Risk of Long-term Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Hepatitis C: Results From an Analysis of Data From a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. JAMA Intern Med. 2013 Nov 5.

210. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. Ann Intern Med. 1999 Aug 3;131(3):174-81.

211. Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, Nishiguchi S, Yano M, Fujiyama S, et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. Gastroenterology. 2002 Aug;123(2):483-91.

212. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. Ann Intern Med. 2005 Jan 18;142(2):105-14.

213. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Sakamoto S, Yasui K, Sakamoto M, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. Viral Hepatitis Therapy Study Group. J Hepatol. 1999 Apr;30(4):653-9.

214. Imai Y, Kawata S, Tamura S, Yabuuchi I, Noda S, Inada M, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group. Ann Intern Med. 1998 Jul 15;129(2):94-9.

215. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, et al. Long-term outcome after interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. Intervirology. 2007;50(1):16-23.

216. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. Ann Intern Med. 2007 Nov 20;147(10):677-84.

217. Braks RE, Ganne-Carrie N, Fontaine H, Paries J, Grando-Lemaire V, Beaugrand M, et al. Effect of sustained virological response on long-term clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin. World J Gastroenterol. 2007 Nov 14;13(42):5648-53.

218. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):579-87.
219. Manos MM, Zhao WK, Shvachko VA, Volkova N, Quesenberry CP. Long term outcomes in patients treated with Peg-interferon/Ribavirin therapy for Hepatitis C: The substantial effect of sustained viral response (SVR) on liver disease, mortality, and diabetes, 13th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Abstract PL-3. 2009.
220. Singal AK, Anand BS. Tailoring treatment duration to 12 to 16 weeks in hepatitis C genotype 2 or 3 with rapid virologic response: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Sep;44(8):583-7.
221. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):509-16 e1.
222. Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis*. 2011 Apr 1;52(7):889-900.
223. Siebert U, Sroczynski G, German Hepatitis CMG, C HTAEPoH. Antiviral combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin for patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Agency for Health Technology Assessment. *German medical science : GMS e-journal*. 2003;1:Doc07.
224. Bruno S, Zuin M, Crosignani A, Rossi S, Zadra F, Roffi L, et al. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2009 May;104(5):1147-58.
225. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Touloumi G, Karafoulidou A, Ketikoglou J, Kitis GE, et al. Natural course of treated and untreated chronic HCV infection: results of the nationwide Hepnet.Greece cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 May 15;29(10):1121-30.
226. Teoh NC, Farrell GC. Management of chronic hepatitis C virus infection: a new era of disease control. *Intern Med J*. 2004 Jun;34(6):324-37.
227. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012 Dec 26;308(24):2584-93.
228. Desmond CP, Roberts SK, Dudley F, Mitchell J, Day C, Nguyen S, et al. Sustained virological response rates and durability of the response to interferon-based therapies in hepatitis C patients treated in the clinical setting. *J Viral Hepat*. 2006 May;13(5):311-5.
229. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Ripault MP, Moucari R, Cardoso AC, Boyer N, et al. Sustained virological response is associated with clearance of hepatitis C virus RNA and a decrease in hepatitis C virus antibody. *Liver Int*. 2009 Apr;29(4):511-7.
230. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010 Nov;139(5):1593-601.
231. Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstorm TS, Jadhav PR, et al. Earlier Sustained Virologic Response End Points for Regulatory Approval and Dose Selection of Hepatitis C Therapies. 2013;GASTROENTEROLOGY 2013;144:1450–5.

232. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Jahresbericht 2012 [cited 2012. Available from: https://www.iqwig.de/download/Jahresbericht_2012.pdf.
233. Robert Koch-Institut, editor. Hepatitis C2003.
234. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wahlbasierte Conjoint-Analyse – Pilotprojekt zur Identifikation, Gewichtung und Priorisierung multipler Attribute in der Indikation Hepatitis C, Arbeitspapier. IQWiG-Berichte – Nr. 227, GA10-03 2014 [cited 2014. Available from: https://www.iqwig.de/download/GA10-03_Arbeitspapier_Version_1-1_Conjoint-Analyse-Pilotprojekt.pdf.
235. Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks with Ribavirin or for 24 Weeks Without Ribavirin in Treatment-Experienced Cirrhotic Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. GS-US-337-0121. Original: 14 June 2013; Amendment 1: 10 January 2014.
236. Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin Administered in Subjects Infected with Chronic HCV who have Advanced Liver Disease or are Post-Liver Transplant. GS-US-337-0123 (SOLAR-1). Original: 14 June 2013.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-169: Suchstrategien – RCT – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (MEDLINE)

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	05.09.2014	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity (Sensitivitäts- und Präzisionsmaximierung)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Hepatitis C[Mesh]	53.654
2	Hepatitis C[Tiab] OR Chronic Hepatitis C[Tiab] OR HCV[Tiab] OR CHC[Tiab]	62.946
3	#1 OR #2	70.865
4	ledipasvir [Supplementary Concept]	10
5	ledipasvir*	29
6	GS-5885 OR GS5885 OR GS 5885	30
7	1256388-51-8[rn]	0
8	LDV/SOF OR SOF/LDV	1
9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	30
10	randomized controlled trial [pt]	371.577
11	controlled clinical trial [pt]	87.758
12	randomized [tiab]	323.973
13	placebo [tiab]	159.986
14	Clinical Trials as Topic [Mesh: noexp]	168.522
15	randomly [tiab]	219.730
16	trial [ti]	129.402
17	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	922.567
18	animals [Mesh] NOT humans [Mesh]	3.923.335
19	#17 NOT #18	852.124
20	#3 AND #9 AND #19	9

Tabelle 4-170: Suchstrategien – RCT – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (EMBASE)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	05.09.2014	
Zeitsegment	1974 to 2014 September 04	
Suchfilter	Best optimization of sensitivity and specificity nach Wong 2006 (Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/	75.133
2	(Hepatitis C or Chronic Hepatitis C or HCV or CHC).ti,ab.	89.451
3	1 or 2	106.171
4	exp ledipasvir/	154
5	ledipasvir*.mp.	168
6	(GS-5885 or GS5885 or GS 5885).mp.	106
7	1256388-51-8.m.	130
8	("LDV/SOF" or "SOF/LDV").mp.	21
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	231
10	random:.tw.	909.876
11	placebo:.mp.	336.752
12	double-blind:.tw.	149.668
13	10 or 11 or 12	1.125.527
14	3 and 9 and 13	61

Tabelle 4-171: Suchstrategien – RCT – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (Cochrane Library)

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	05.09.2014	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ importiert	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	2.234
2	(hepatitis C OR chronic hepatitis c OR hcv OR CHC):ti,ab,kw	5.413
3	#1 OR #2	5.413
4	ledipasvir*	9
5	GS-5885 OR GS5885 OR "GS 5885"	4
6	1256388-51-8	0
7	"LDV/SOF" OR "SOF/LDV"	1
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	12
9	#3 AND #8	12
10	trials	11

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-172: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (MEDLINE)

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	05.09.2014	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity (Sensitivitäts- und Präzisionsmaximierung)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Hepatitis C[Mesh]	53.654
2	Hepatitis C[Tiab] OR Chronic Hepatitis C[Tiab] OR HCV[Tiab] OR CHC[Tiab]	62.946
3	#1 OR #2	70.865
4	ledipasvir [Supplementary Concept]	10
5	ledipasvir*	29
6	GS-5885 OR GS5885 OR GS 5885	30
7	1256388-51-8[rn]	0
8	LDV/SOF OR SOF/LDV	1
9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	30
10	randomized controlled trial [pt]	371.577
11	controlled clinical trial [pt]	87.758
12	randomized [tiab]	323.973
13	placebo [tiab]	159.986
14	Clinical Trials as Topic [Mesh: noexp]	168.522
15	randomly [tiab]	219.730
16	trial [ti]	129.402
17	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	922.567
18	animals [Mesh] NOT humans [Mesh]	3.923.335
19	#17 NOT #18	852.124
20	#3 AND #9 AND #19	9

Tabelle 4-173: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (EMBASE)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	05.09.2014	
Zeitsegment	1974 to 2014 September 04	
Suchfilter	Best optimization of sensitivity and specificity nach Wong 2006 (Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/	75.133
2	(Hepatitis C or Chronic Hepatitis C or HCV or CHC).ti,ab.	89.451
3	1 or 2	106.171
4	exp ledipasvir/	154
5	ledipasvir*.mp.	168
6	(GS-5885 or GS5885 or GS 5885).mp.	106
7	1256388-51-8.rn.	130
8	("LDV/SOF" or "SOF/LDV").mp.	21
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	231
10	random:.tw.	909.876
11	placebo:.mp.	336.752
12	double-blind:.tw.	149.668
13	10 or 11 or 12	1.125.527
14	3 and 9 and 13	61

Tabelle 4-174: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (Cochrane Library)

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	05.09.2014	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ importiert	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	2.234
2	(hepatitis C OR chronic hepatitis c OR hcv OR CHC):ti,ab,kw	5.413
3	#1 OR #2	5.413
4	ledipasvir*	9
5	GS-5885 OR GS5885 OR "GS 5885"	4
6	1256388-51-8	0
7	"LDV/SOF" OR "SOF/LDV"	1
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	12
9	#3 AND #8	12
10	trials	11

Tabelle 4-175: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PI/PEG/RBV-Therapie (MEDLINE)

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	22.09.2014	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity (Sensitivitäts- und Präzisionsmaximierung)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis

1	Hepatitis C[Mesh]	53.813
2	Hepatitis C[Tiab] OR Chronic Hepatitis C[Tiab] OR HCV[Tiab] OR CHC[Tiab]	63.169
3	#1 OR #2	71.104
4	"N-(3-amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl)-3-(2-((((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)amino)-3,3-dimethyl-1-oxobutyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo(3.1.0)hexan-2-carboxamide" [Supplementary Concept] OR Boceprevir[Substance name] OR Boceprevir[Tiab] OR Victrelis[Tiab] OR Sch 503034[Tiab]OR Sch-503034[Tiab] OR Sch503034[Tiab] OR 394730-60-0[rn]	706
5	Telaprevir [Supplementary Concept] OR Telaprevir [Substance name] OR Telaprevir[Tiab] OR Incivo[Tiab] OR Incivek[Tiab] OR VX 950[Tiab] OR VX-950[Tiab]OR VX950[Tiab] OR 402957-28-2[rn]	969
6	#4 OR #5	1.113
7	peginterferon alfa-2b [Supplementary Concept] OR peginterferon alfa-2a [Supplementary Concept]	4.237
8	Peginterferon*[Tiab] OR peg-interferon*[Tiab] OR (pegylated[Tiab] AND interferon*[Tiab]) OR (polyethylene[Tiab] AND glycol[Tiab] AND interferon*[Tiab]) OR PEG INF alfa [Tiab] OR PEG INF alpha [Tiab] OR Peg-IFN[Tiab] OR PegIFN[Tiab] OR Peg IFN[Tiab] OR ViraferonPeg[Tiab] OR Pegintron[Tiab] OR Pegasys[Tiab] OR 198153-51-4[rn] OR 215647-85-1[rn]	7.075
9	#7 OR #8	7.856
10	Ribavirin[Mesh]	8.523
11	Ribavirin*[Tiab] OR RBV[Tiab] OR Copegus[Tiab] OR Rebetol[Tiab] OR ICN-1229[Tiab] OR ICN 1229[Tiab] OR ICN1229[Tiab]	10.477
12	36791-04-5[rn]	8.523
13	#10 OR #11 OR #12	12.500
14	#6 AND #9 AND #13	635
15	randomized controlled trial [pt]	372.483
16	controlled clinical trial [pt]	87.830
17	randomized [tiab]	325.169
18	placebo [tiab]	160.401

19	Clinical Trials as Topic [Mesh: noexp]	168.694
20	randomly [tiab]	220.645
21	trial [ti]	129.889
22	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	925.198
23	animals [Mesh] NOT humans [Mesh]	3.928.346
24	#22 NOT #23	854.520
25	#3 AND #14 AND #24	129

Tabelle 4-176: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PI/PEG/RBV-Therapie (EMBASE)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	22.09.2014	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	Best optimization of sensitivity and specificity nach Wong 2006 (Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis

1	exp Hepatitis C/	75.313
2	(Hepatitis C or Chronic Hepatitis C or HCV or CHC).ti,ab.	89.670
3	1 or 2	106.426
4	exp Boceprevir/	2.370
5	(Boceprevir or Victrelis or Sch 503034 or Sch-503034 or Sch503034).ti,ab.	1.383
6	394730-60-0.rn.	1.676
7	4 or 5 or 6	2.519
8	exp Telaprevir/	3.151
9	(Telaprevir or Incivo or Incivek or VX 950 or VX-950 or VX950).ti,ab.	1.952
10	402957-28-2.rn.	2.133
11	8 or 9 or 10	3.286
12	7 or 11	3.752
13	exp peginterferon/ or exp peginterferon alfa-2a/ or exp peginterferon alfa-2b/	16.065
14	(Peginterferon\$).mp. or (pegylat\$ adj3 interferon\$).mp. or (polyethylene adj3 glycol adj3 interferon\$).mp. or (PEG adj3 INF\$).mp. or (Peg-IFN or PegIFN or Peg IFN or ViraferonPeg or Pegintron or Pegasys).mp.	20.666
15	(198153-51-4 or 215647-85-1).rn.	8.449
16	13 or 14 or 15	20.666
17	exp Ribavirin/	26.460
18	(Ribavirin\$ or RBV or Copegus or Rebetol or ICN-1229 or ICN 1229 or ICN1229).mp.	29.096
19	36791-04-5.rn.	21.904
20	17 or 18 or 19	29.096
21	12 and 16 and 20	2.699
22	random:.tw.	913.001
23	placebo:.mp.	337.374
24	double-blind:.tw.	149.965
25	22 or 23 or 24	1.128.954
26	3 and 21 and 25	621

Tabelle 4-177: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PI/PEG/RBV-Therapie (Cochrane Library)

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/	
Datum der Suche	22.09.2014	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ importiert	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	2.234
2	(hepatitis C or chronic hepatitis c or hcv or CHC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5.413
3	#1 or #2	5.413
4	Boceprevir or Victrelis or Sch 503034 or Sch-503034 or Sch503034 or 394730-60-0:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	90
5	Telaprevir or Incivo or Incivek or VX 950 or VX-950 or VX950 or 402957-28-2:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	129
6	#4 or #5	195
7	(Peginterferon* or peg-interferon* or (pegylat* and interferon*) or (polyethylene and glycol and interferon*) or (PEG and INF*) or Peg-IFN or PegIFN or Peg IFN or ViraferonPeg or Pegintron or Pegasys or 198153-51-4 or 215647-85-1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1.868
8	(Ribavirin* or RBV or Copegus or Rebetol or ICN-1229 or ICN 1229 or ICN1229):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2.450
9	#6 and #7 and #8	74
10	#3 and #9	74
11	Trials	65

Tabelle 4-178: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PEG/RBV-Therapie (MEDLINE)

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	22.09.2014	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity (Sensitivitäts- und Präzisionsmaximierung)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis

1	Hepatitis C[Mesh]	53.813
2	Hepatitis C[Tiab] OR Chronic Hepatitis C[Tiab] OR HCV[Tiab] OR CHC[Tiab]	63.169
3	#1 OR #2	71.104
4	peginterferon alfa-2b [Supplementary Concept] OR peginterferon alfa-2a [Supplementary Concept]	4.237
5	Peginterferon*[Tiab] OR peg-interferon*[Tiab] OR (pegylated[Tiab] AND interferon*[Tiab]) OR (polyethylene[Tiab] AND glycol[Tiab] AND interferon*[Tiab]) OR PEG INF alfa [Tiab] OR PEG INF alpha [Tiab] OR Peg-IFN[Tiab] OR PegIFN[Tiab] OR Peg IFN[Tiab] OR ViraferonPeg[Tiab] OR Pegintron[Tiab] OR Pegasys[Tiab] OR 198153-51-4[rn] OR 215647-85-1[rn]	7.075
6	#4 OR #5	7.856
7	Ribavirin[Mesh]	8.523
8	Ribavirin*[Tiab] OR RBV[Tiab] OR Copegus[Tiab] OR Rebetol[Tiab] OR ICN-1229[Tiab] OR ICN 1229[Tiab] OR ICN1229[Tiab]	10.477
9	36791-04-5[rn]	8.523
10	#7 OR #8 OR #9	12.500
11	#6 AND #10	5.999
12	randomized controlled trial [pt]	372.483
13	controlled clinical trial [pt]	87.830
14	randomized [tiab]	325.169
15	placebo [tiab]	160.401
16	Clinical Trials as Topic [Mesh: noexp]	168.694
17	randomly [tiab]	220.645
18	trial [ti]	129.889
19	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	925.198
20	animals [Mesh] NOT humans [Mesh]	3.928.346
21	#19 NOT #20	854.520
22	#3 AND #11 AND #21	1.089

Tabelle 4-179: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PEG/RBV-Therapie (EMBASE)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	22.09.2014	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	Best optimization of sensitivity and specificity nach Wong 2006 (Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/	75.313
2	(Hepatitis C or Chronic Hepatitis C or HCV or CHC).ti,ab.	89.670
3	1 or 2	106.426
4	exp peginterferon/ or exp peginterferon alfa-2a/ or exp peginterferon alfa-2b/	16.065
5	(Peginterferon\$).mp. or (pegylat\$ adj3 interferon\$).mp. or (polyethylene adj3 glycol adj3 interferon\$).mp. or (PEG adj3 INF\$).mp. or (Peg-IFN or PegIFN or Peg IFN or ViraferonPeg or Pegintron or Pegasys).mp.	20.666
6	(198153-51-4 or 215647-85-1).rn.	8.449
7	4 or 5 or 6	20.666
8	exp Ribavirin/	26.626
9	(Ribavirin\$ or RBV or Copegus or Rebetol or ICN-1229 or ICN 1229 or ICN1229).mp.	29.096
10	36791-04-5.rn.	21.904
11	8 or 9 or 10	29.096
12	7 and 11	15.264
13	random:.tw.	913.001
14	placebo:.mp.	337.374
15	double-blind:.tw.	149.965
16	13 or 14 or 15	1.128.954
17	3 and 12 and 16	2.412

Tabelle 4-180: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PEG/RBV-Therapie (Cochrane Library)

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/	
Datum der Suche	22.09.2014	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ importiert	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	2.234
2	(hepatitis C or chronic hepatitis c or hcv or CHC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5.413
3	#1 or #2	5.413
4	(Peginterferon* or peg-interferon* or (pegylat* and interferon*) or (polyethylene and glycol and interferon*) or (PEG and INF*) or Peg-IFN or PegIFN or Peg IFN or ViraferonPeg or Pegintron or Pegasys or 198153-51-4 or 215647-85-1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1.868
5	(Ribavirin* or RBV or Copegus or Rebetol or ICN-1229 or ICN 1229 or ICN1229):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2.450
6	#4 and #5	1.195
7	#3 and #6	1.153
8	Trials	1.046

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*), 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

Tabelle 4-181: Suchstrategien – RCTs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (clinicaltrials)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.10.2014
Suchstrategie	ledipasvir OR GS-5885 OR GS5885 OR GS 5885 OR 1256388-51-8 OR LDV/SOF OR SOF/LDV
Treffer	35

Tabelle 4-182: Suchstrategien – RCTs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (ICTRP Search Portal der WHO)

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	02.10.2014
Suchstrategie	ledipasvir OR GS-5885 OR GS5885 OR GS 5885 OR 1256388-51-8 OR LDV/SOF OR SOF/LDV
Treffer	73 records for 36 trials

Tabelle 4-183: Suchstrategien – RCTs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (EU Clinical Trials Register)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.10.2014
Suchstrategie	ledipasvir* OR GS-5885 OR GS5885 OR "GS 5885" OR 1256388-51-8 OR "LDV/SOF" OR "SOF/LDV"
Treffer	7

Tabelle 4-184: Suchstrategien – RCTs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (PharmNet.Bund)

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.10.2014
Suchstrategie	ledipasvir* [Title] ODER GS-5885 [Title] ODER GS5885 [Title] ODER GS 5885 [Title] ODER 1256388-51-8 [Title] ODER LDV/SOF [Title] ODER SOF/LDV [Title] (5 Treffer) ledipasvir* [Active substance] ODER GS-5885 [Active substance] ODER GS5885 [Active substance] ODER GS 5885 [Active substance] ODER 1256388-51-8 [Active substance] ODER LDV/SOF [Active substance] ODER SOF/LDV [Active substance] (7 Treffer) ledipasvir* [Product name/code] ODER GS-5885 [Product name/code] ODER GS5885[Product name/code] ODER GS 5885 [Product name/code] ODER 1256388-51-8 [Product name/code] ODER LDV/SOF [Product name/code] ODER SOF/LDV [Product name/code] (5 Treffer) 1256388-51-8 [CAS-number] (0 Treffer)
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-185: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (clinicaltrials)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.10.2014
Suchstrategie	ledipasvir OR GS-5885 OR GS5885 OR GS 5885 OR 1256388-51-8 OR LDV/SOF OR SOF/LDV
Treffer	35

Tabelle 4-186: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (ICTRP Search Portal der WHO)

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	02.10.2014
Suchstrategie	ledipasvir OR GS-5885 OR GS5885 OR GS 5885 OR 1256388-51-8 OR LDV/SOF OR SOF/LDV
Treffer	73 records for 36 trials

Tabelle 4-187: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (EU Clinical Trials Register)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.10.2014
Suchstrategie	ledipasvir* OR GS-5885 OR GS5885 OR "GS 5885" OR 1256388-51-8 OR "LDV/SOF" OR "SOF/LDV"
Treffer	7

Tabelle 4-188: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die LDV/SOF-Therapie (PharmNet.Bund)

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.10.2014
Suchstrategie	ledipasvir* [Title] ODER GS-5885 [Title] ODER GS5885 [Title] ODER GS 5885 [Title] ODER 1256388-51-8 [Title] ODER LDV/SOF [Title] ODER SOF/LDV [Title] (5 Treffer) ledipasvir* [Active substance] ODER GS-5885 [Active substance] ODER GS5885 [Active substance] ODER GS 5885 [Active substance] ODER 1256388-51-8 [Active substance] ODER LDV/SOF [Active substance] ODER SOF/LDV [Active substance] (7 Treffer) ledipasvir* [Product name/code] ODER GS-5885 [Product name/code] ODER GS5885[Product name/code] ODER GS 5885 [Product name/code] ODER 1256388-51-8 [Product name/code] ODER LDV/SOF [Product name/code] ODER SOF/LDV [Product name/code] (5 Treffer) 1256388-51-8 [CAS-number] (0 Treffer)
Treffer	7

Tabelle 4-189: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PI/PEG/RBV - Therapie (clinicaltrials)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	02.10.2014
Suchstrategie	Conditions: Hepatitis C Interventions: (Boceprevir OR BOC OR Victrelis OR Sch 503034 OR Sch-503034 OR Sch503034 OR 394730-60-0) OR (Telaprevir OR TVR OR Incivo OR Incivek OR VX 950 OR VX-950 OR VX950 OR 402957-28-2)
Treffer	138

Tabelle 4-190: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PI/PEG/RBV - Therapie (ICTRP Search Portal der WHO)

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.10.2014
Suchstrategie	Conditions: Hepatitis C Interventions: Boceprevir OR BOC OR Victrelis OR Telaprevir OR TVR OR Incivo OR Incivek Recruitment status: ALL
Treffer	362 records for 149 trials

Tabelle 4-191: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die BOC/PEG/RBV - Therapie (EU Clinical Trials Register)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.10.2014
Suchstrategie	(Hepatitis C) AND (Boceprevir OR BOC OR Victrelis OR Sch 503034 OR Sch-503034 OR Sch503034 OR 394730-60-0)
Treffer	33

Tabelle 4-192: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die TEL/PEG/RBV - Therapie (EU Clinical Trials Register)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.10.2014
Suchstrategie	(Hepatitis C) AND (Telaprevir OR TVR OR Incivo OR Incivek OR VX 950 OR VX-950 OR VX950 OR 402957-28-2)
Treffer	48

Tabelle 4-193: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die BOC/PEG/RBV - Therapie (PharmNet.Bund)

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.10.2014
Suchstrategie	Hepatitis C? [Medical condition] UND Boceprevir [Active substance] UND Peginterfer? [Active substance] UND Rbavirin? [Active substance]
Treffer	9

Tabelle 4-194: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die TEL/PEG/RBV - Therapie (PharmNet.Bund)

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.10.2014
Suchstrategie	Hepatitis C? [Medical condition] UND Telaprevir [Active substance] UND Peginterferon? [Active substance] UND Rbavirin? [Active substance]
Treffer	16

Tabelle 4-195: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PEG/RBV - Therapie (clinicaltrials)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	02.10.2014
Suchstrategie	Conditions: Hepatitis C Interventions: (Peginterferon OR Peg-interferon OR PEG IFN OR PEG-IFN OR PEGIFN OR SCH 54031 OR 215647-85-1 OR 198153-51-4 OR PEGASYS OR PEGINTRON OR VIRAFERONPEG) AND (Ribavirin OR RBV OR ICN-1229 OR ICN 1229 OR ICN1229 OR 36791-04-5 OR REBETOL OR COPEGUS)
Treffer	588

Tabelle 4-196: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PEG/RBV - Therapie (ICTRP Search Portal der WHO)

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.10.2014
Suchstrategie	Conditions: Hepatitis C Interventions: Peginterferon* AND Ribavirin Recruitment status: ALL
Treffer	744 records for 322 trials

Tabelle 4-197: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PEG/RBV - Therapie (EU Clinical Trials Register)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.10.2014
Suchstrategie	(Hepatitis C) AND (Peginterferon* OR Peg-interferon OR PEG IFN OR PEG-IFN OR PEGIFN OR SCH 54031 OR 215647-85-1 OR 198153-51-4 OR PEGASYS OR PEGINTRON OR VIRAFERONPEG) AND (Ribavirin OR RBV OR ICN-1229 OR ICN 1229 OR ICN1229 OR 36791-04-5 OR REBETOL OR COPEGUS)
Treffer	242

Tabelle 4-198: Suchstrategien – nicht adjustierten ITCs – Recherche für die PEG/RBV - Therapie (PharmNet.Bund)

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.10.2014
Suchstrategie	Hepatitis C?[Medical condition] AND Peginterfer? [Active substance] AND Ribavirin [Active substance]
Treffer	78

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

Recherche für die LDV/SOF – RCT

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
1	Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014; 370(20):1889-98.	A3, Vergleichs-therapie nicht erfüllt
2	Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014 Apr 17;370(16):1483-93.	A3, Vergleichs-therapie nicht erfüllt
3	Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Subramanian GM, et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. Gastroenterology. 2014 Mar;146(3):736-43 e1.	A3, Vergleichs-therapie nicht erfüllt
4	Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med. 2014;370(20):1879-88.	A3, Vergleichs-therapie nicht erfüllt
5	Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LON-ESTAR): An open-label, randomised, phase 2 trial. The Lancet. 2014;383(9916):515-23.	A3, Vergleichs-therapie nicht erfüllt

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Recherche für die LDV/SOF – weitere Untersuchungen (nicht adjustierten ITCs)

Ausgeschlossene Studien für den Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 ohne Zirrhose

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
1	Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014 Apr 17;370(16):1483-93.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
2	Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Subramanian GM, et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. Gastroenterology. 2014 Mar;146(3):736-43 e1.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Ausgeschlossene Studien für den Vergleich bei therapie-naïven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 mit Zirrhose

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
1	Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014 Apr 17;370(16):1483-93.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
2	Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Subramanian GM, et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. Gastroenterology. 2014 Mar;146(3):736-43 e1.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
3	Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med. 2014;370(20):1879-88.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
4	Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LON-ESTAR): An open-label, randomised, phase 2 trial. The Lancet. 2014;383(9916):515-23.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Ausgeschlossene Studien für den Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT 1

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
1	Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014; 370(20):1889-98.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
2	Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med. 2014;370(20):1879-88.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Ausgeschlossene Studien für den historischen Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 und HIV-Ko-Infektion

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
1	Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014; 370(20):1889-98.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
2	Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014 Apr 17;370(16):1483-93.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
3	Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Subramanian GM, et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. Gastroenterology. 2014 Mar;146(3):736-43 e1.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
4	Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med. 2014;370(20):1879-88.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
5	Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LON-ESTAR): An open-label, randomised, phase 2 trial. The Lancet. 2014;383(9916):515-23.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Recherche für die PI/PEG/RBV – weitere Untersuchungen (nicht adjustierten ITCs)

Ausgeschlossene Studien für den Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 ohne Zirrhose

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
1	Atsukawa et al. Effect of fluvastatin on 24-week telaprevir-based combination therapy for hepatitis C virus genotype 1b-infected chronic hepatitis C. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014. Vol 26 (7). 781-7.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
2	Foster et al. Sustained virologic response rates with telaprevir by response after 4 weeks of lead-in therapy in patients with prior treatment failure. Journal of Hepatology. 2013. Vol 58 (3). 488-494.	A5, Studientypen nicht erfüllt
3	Kawakami et al. Telaprevir is effective given every 12 h at 750 mg with pegylated interferon-alpha2b and ribavirin to Japanese patients with HCV-1b IL28B rs8099917 TT. Antivir Ther. 2014. Vol 19 (3). 277-85.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
4	Ogert et al. Resistance-associated amino acid variants associated with boceprevir plus pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C in the SPRINT-1 trial. Antiviral Therapy. 2013. Vol 18 (3). 387-397.	A5, Studientypen nicht erfüllt
5	Oze et al. The prospective randomized study on telaprevir at 1500 or 2250 mg with pegylated interferon plus ribavirin in Japanese patients with HCV genotype 1. J Gastroenterol. 2014. Vol (). .	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
6	Pearlman et al. Hepatitis C genotype 1 virus with low viral load and rapid virologic response to peginterferon/ribavirin obviates a protease inhibitor. Hepatology. 2014. Vol 59 (1). 71-7.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
7	Pol et al. Limited impact of IL28B genotype on response rates in telaprevir-treated patients with prior treatment failure. Journal of Hepatology. 2013. Vol 58 (5). 883-889.	A5, Studientypen nicht erfüllt
8	Poordad et al. Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection - A randomized trial. Gastroenterology. 2013. Vol 145 (5). 1035-1044.e5.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
9	Sulkowski et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: A randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. The Lancet Infectious Diseases. 2013. Vol 13 (7). 597-605.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
10	Sulkowski et al. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. Hepatology. 2013. Vol 57 (3). 974-984.	A5, Studientypen nicht erfüllt
11	Sulkowski et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV a randomized trial. Annals of Internal Medicine. 2013. Vol 159 (2). 86-96.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
12	Suzuki et al. Exploratory study on telaprevir given every 8h at 500mg or 750mg with peginterferon-alpha-2b and ribavirin in hepatitis C patients. Hepatology Research. 2013. Vol 43 (7). 691-701.	A2, Intervention nicht erfüllt
13	Younossi et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance does not seem to predict response to telaprevir in chronic hepatitis C in the REALIZE trial. Hepatology. 2013. Vol 58 (6). 1897-906.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
14	Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM, et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Jan;11(1):81-7 e4; quiz e5	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med. 2011;364(25):2417-28.(139) Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
	retreatment of HCV infection; Sup-plement. N Engl J Med. 2011;364(25):2417-28	
16	Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011 Mar 31;364(13):1207-17	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
17	Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Goodman Z, et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. J Hepatol. 2013 Mar;58	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Simeprevir (OLYSIO®). Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Stand: 21.05.2014 [cited 2014 May 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-533/2014-05-21_Modul4A_Simeprevir.pdf	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Ausgeschlossene Studien für den Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT 1

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
1	Atsukawa et al. Effect of fluvastatin on 24-week telaprevir-based combination therapy for hepatitis C virus genotype 1b-infected chronic hepatitis C. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014. Vol 26 (7). 781-7.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
2	Foster et al. Sustained virologic response rates with telaprevir by response after 4 weeks of lead-in therapy in patients with prior treatment failure. Journal of Hepatology. 2013. Vol 58 (3). 488-494.	A5, Studientypen nicht erfüllt
3	Kawakami et al. Telaprevir is effective given every 12 h at 750 mg with pegylated interferon-alpha2b and ribavirin to Japanese patients with HCV-1b IL28B rs8099917 TT. Antivir Ther. 2014. Vol 19 (3). 277-85.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
4	Ogert et al. Resistance-associated amino acid variants associated with boceprevir plus pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C in the SPRINT-1 trial. Antiviral Therapy. 2013. Vol 18 (3). 387-397.	A5, Studientypen nicht erfüllt
5	Oze et al. The prospective randomized study on telaprevir at 1500 or 2250 mg with pegylated interferon plus ribavirin in Japanese patients with HCV genotype 1. J Gastroenterol. 2014. Vol (). .	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
6	Pearlman et al. Hepatitis C genotype 1 virus with low viral load and rapid virologic response to peginterferon/ribavirin obviates a protease inhibitor. Hepatology. 2014. Vol 59 (1). 71-7.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
7	Pol et al. Limited impact of IL28B genotype on response rates in telaprevir-treated patients with prior treatment failure. Journal of Hepatology. 2013. Vol 58 (5). 883-889.	A5, Studientypen nicht erfüllt
8	Poordad et al. Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection - A randomized trial. Gastroenterology. 2013. Vol 145 (5). 1035-1044.e5.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
9	Sulkowski et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: A randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. The Lancet Infectious Diseases. 2013. Vol 13 (7). 597-605.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
10	Sulkowski et al. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. Hepatology. 2013. Vol 57 (3). 974-984.	A5, Studientypen nicht erfüllt
11	Sulkowski et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV a randomized trial. Annals of Internal Medicine. 2013. Vol 159 (2). 86-96.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
12	Suzuki et al. Exploratory study on telaprevir given every 8h at 500mg or 750mg with peginterferon-alpha-2b and ribavirin in hepatitis C patients. Hepatology Research. 2013. Vol 43 (7). 691-701.	A2, Intervention nicht erfüllt
13	Younossi et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance does not seem to predict response to telaprevir in chronic hepatitis C in the REALIZE trial. Hepatology. 2013. Vol 58 (6). 1897-906.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
14	Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):1014-24.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011 Jun 23;364(25):2405-16	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
16	Manns MP, Vierling JM, Bacon BR, Bruno S, Shibolet O, Baruch Y, et al. The combination of MK-5172, peginterferon, and ribavirin is effective in treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 infection without cirrhosis. Gastroenterology. 2014 Aug;147(2):366-76 e6	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
17	Marcellin P, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2011;140:459-68	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	Serfaty L, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon alpha and ribavirin in treatment-naive patients infected with HCV genotype 1. Gut. 2012 Oct;61(10):1473-80	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
19	Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S, et al. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2014 Mar;146(3):744-53 e3	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
20	Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. NEnglJMed. [10.1056/NEJMoa1010494 doi]. 2011;364(13):1195-206	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Recherche für die PEG/RBV – weitere Untersuchungen (nicht adjustierten ITCs)

Ausgeschlossene Studien für den Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 mit Zirrhose

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
1	Anderson et al. Psychometric evaluation of the hepatitis C virus patient-reported outcomes (HCV-PRO) instrument: validity, responsiveness, and identification of the minimally important difference in a phase 2 clinical trial. Qual Life Res. 2014. Vol 23 (3). 877-86.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
2	Bader et al. A randomized controlled trial adding fluvastatin to peginterferon and ribavirin for naive genotype 1 hepatitis C patients. . 2013. Vol 20 ((Bader, Hughes, Fazili, Frost, Gonterman, Madhoun) VA Medical Center, Oklahoma City, OK, United States). 622-627.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
3	Berak et al. Peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b combined with ribavirin in patients with genotype 1 chronic hepatitis C: Results of a prospective single-centre study. Adv Med Sci. 2014. Vol 59 (2). 261-265.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
4	Bronowicki et al. Randomized study of asunaprevir plus pegylated interferon-alpha and ribavirin for previously untreated genotype 1 chronic hepatitis C. . 2013. Vol 18 ((Bronowicki) INSERM 954, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Universite de Lorraine, Vandoeuvre les Nancy, France). 885-893.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
5	Colombatto et al. HCV E1E2-MF59 vaccine in chronic hepatitis C patients treated with PEG-IFNalpha2a and Ribavirin: A randomized controlled trial. . 2014. Vol 21 ((Colombatto, Brunetto, Maina, Romagnoli) Hepatology Unit, University Hospital of Pisa, Pisa, Italy). 458-465.	A2, Intervention nicht erfüllt
6	Cooper et al. Single-dose infliximab in hepatitis C genotype 1 treatment-naive patients with high serum tumour necrosis factor-alpha does not influence the efficacy of pegylated interferon alpha-2b/ribavirin therapy. Can J Gastroenterol Hepatol.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
	2014. Vol 28 (1). 35-40.	
7	Di Bisceglie et al. Efficacy of immunotherapy with TG4040, peg-interferon, and ribavirin in a phase 2 study of patients with chronic HCV infection. Gastroenterology. 2014. Vol 147 (1). 119-131 e3.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
8	Everson et al. DAUPHINE: a randomized phase II study of danoprevir/ritonavir plus peginterferon alpha-2a/ribavirin in HCV genotypes 1 or 4. Liver Int. 2014. Vol 0. .	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
9	Everson et al. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. . 2013. Vol 57 ((Everson) Section of Hepatology, University of Colorado Denver, Aurora, CO, United States). 1752-1762.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
10	Fernandez-Rodriguez et al. Randomized clinical trial comparing high versus standard dose of ribavirin plus peginterferon alfa-2a in hepatitis C genotype 3 and high viral load. Dargen-3 study. Gastroenterol Hepatol. 2014. Vol 37 (1). 1-8.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
11	Flamm et al. Boceprevir With Peginterferon Alfa-2a-Ribavirin Is Effective for Previously Treated Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection. . 2013. Vol 11 ((Flamm) Division of Gastroenterology and Hepatology, Northwestern Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, United States). 81.	A2, Intervention nicht erfüllt
12	Forns et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. Gastroenterology. 2014. Vol 146 (7). 1669-79 e3.	A2, Intervention nicht erfüllt
13	Foster et al. Sustained virologic response rates with telaprevir by response after 4 weeks of lead-in therapy in patients with prior treatment failure. . 2013. Vol 58 ((Foster) Queen Marys University of London, Blizard Institute of Cellular and Molecular Science, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, 4 Newark Street, London E1 2AT, United Kingdom). 488-494.	A2, Intervention nicht erfüllt
14	Francioso et al. A simple rule to personalize standard dual therapy across all genotypes in naive chronic hepatitis C patients: the TT4 randomized trial. Dig Liver Dis. 2014. Vol 46 (2). 164-9.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	Fried et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naive genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. Hepatology. 2013. Vol 58 (6). 1918-29.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
16	Gardner et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the safety, antiviral activity and pharmacokinetics of GSK2336805 when given as monotherapy and in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C virus genotype 1-infected treatment-naive subjects. Liver Int. 2014. Vol 34 (6). e89-95.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
17	Hayashi et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. J Hepatol. 2014. Vol 61 (2). 219-27.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	Hayashi et al. Vaniprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-experienced Japanese patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a randomized phase II study. J Gastroenterol. 2014. Vol 0. .	A2, Intervention nicht erfüllt
19	Hayashi et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. J Gastroenterol. 2014. Vol 49 (1). 138-47.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
20	Hsu et al. A pilot study of add-on oral hypoglycemic agents in treatment-naive	A1, Patientenpo-

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
	genotype-1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. J Formos Med Assoc. 2014. Vol (). .	pulation nicht erfüllt
21	Jimenez-Luevano et al. Addition of pentoxifylline to pegylated interferon-alpha-2a and ribavirin improves sustained virological response to chronic hepatitis C virus: A randomized clinical trial. . 2013. Vol 12 ((Jimenez-Luevano) Servicio de Gastroenterologia, Hospital Valentin Gomez Farias, Instituto de Seguridad y Seguro Social de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Zapopan, Jalisco, Mexico). 248-255.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
22	Kagawa et al. Meloxicam as an adjuvant to peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment for genotype 1 chronic hepatitis C: A randomized trial. . 2013. Vol 43 ((Kagawa, Shiraishi, Hirose, Arase, Mine) Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine, Isehara, Japan). 925-932.	A2, Intervention nicht erfüllt
23	Lalezari et al. IDX184 in combination with pegylated interferon-alpha2a and ribavirin for 2 weeks in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. . 2013. Vol 18 ((Lalezari, Lawrence) Quest Clinical Research, San Francisco, CA, United States). 755-764.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
24	Lawitz et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: A randomised, double-blind, phase 2 trial. . 2013. Vol 13 ((Lawitz) The Texas Liver Institute, San Antonio, TX, United States). 401-408.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
25	Lawitz et al. A phase 2B study of MK-7009 (vaniprevir) in patients with genotype 1 HCV infection who have failed previous pegylated interferon and ribavirin treatment. . 2013. Vol 59 ((Lawitz) Alamo Medical Research, San Antonio, TX, United States). 43040.	A2, Intervention nicht erfüllt
26	Liu et al. Pegylated interferon-alpha2a with or without low-dose ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 receiving hemodialysis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2013. Vol 159 (11). 729-38.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
27	Manns et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. Lancet. 2014. Vol (). .	A2, Intervention nicht erfüllt
28	Marcellin et al. Randomized controlled trial of danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with hepatitis c virus genotype 1 infection. . 2013. Vol 145 ((Marcellin) Service d'Hepatologie, Hopital Beaujon, 100 Bvd du General Leclerc, 92110 Clichy, France). 790.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
29	Muir et al. A Randomized Phase 2b Study of Peginterferon Lambda-1a for the Treatment of Chronic HCV Infection. J Hepatol. 2014. Vol (). .	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
30	Nishiguchi et al. Safety and efficacy of faldaprevir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients with chronic genotype-1 hepatitis C infection. Liver Int. 2014. Vol 34 (1). 78-88.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
31	Pearlman et al. Hepatitis C genotype 1 virus with low viral load and rapid virologic response to peginterferon/ribavirin obviates a protease inhibitor. Hepatology. 2014. Vol 59 (1). 71-7.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
32	Rodriguez-Torres et al. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: A randomized, 28-day, dose-ranging trial. . 2013. Vol 58 ((Rodriguez-Torres) Fundacion de Investigacion, San Juan, Puerto Rico). 663-668.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
33	Rodriguez-Torres et al. Combination of vaniprevir with peginterferon and ribavirin significantly increases the rate of SVR in treatment-experienced patients with	A2, Intervention nicht erfüllt

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
	chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014. Vol 12 (6). 1029-37 e5.	
34	Rodriguez-Torres et al. A phase 2 study of filibuvir in combination with pegylated IFN alfa and ribavirin for chronic HCV. Ann Hepatol. 2014. Vol 13 (4). 364-75.	A2, Intervention nicht erfüllt
35	Sharifi et al. Efficacy of adding metformin to pegylated interferon and ribavirin in treatment naive patients with chronic hepatitis C: a randomized double-blind controlled trial. Middle East J Dig Dis. 2014. Vol 6 (1). 13-7.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
36	Sulkowski et al. Faldaprevir combined with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic genotype1 HCV: SILEN-C1 trial. . 2013. Vol 57 ((Sulkowski) Johns Hopkins University, Baltimore, MD, United States). 2143-2154.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
37	Sulkowski et al. Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype-1 patients with prior nonresponse: SILEN-C2 trial. . 2013. Vol 57 ((Sulkowski) Viral Hepatitis Center, John Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, United States). 2155-2163.	A2, Intervention nicht erfüllt
38	Suzuki et al. A randomized trial of daclatasvir with peginterferon alfa-2b and ribavirin for HCV genotype 1 infection. Antivir Ther. 2014. Vol (). .	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
39	Zeuzem et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. Gastroenterology. 2014. Vol 146 (2). 430-41 e6.	A2, Intervention nicht erfüllt
40	Zhang et al. Curative effects of peginterferon alpha-2a plus ribavirin and ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C patients. . 2014. Vol 22 ((Zhang, Yu, Li, Chen, Luo) Department of Infectious Diseases, Shuicheng Mining General Hospital, Liupanshui 553000, Guizhou Province, China). 1005-1009.	A7, Sprache trifft nicht zu
41	Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM, et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Jan;11(1):81-7 e4; quiz e5	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
42	Diago M, Romero GM, Crespo J, Oliveira A, Perez R, Barcena R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of induction doses of peginterferon alpha-2a (40KD) (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in HCV genotype 1 patients who failed to respond to interferon/ribavirin. Journal of hepatology. 2006;44:S210-S1.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
43	Rustgi VK, Lee WM, Lawitz E, Gordon SC, Afdhal N, Poordad F, et al. Merimepodib, pegylated interferon, and ribavirin in genotype 1 chronic hepatitis C pegylated interferon and ribavirin nonresponders. Hepatology. 2009;50:1719-26.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
44	Langlet P, D'Heygere F, Henrion J, Adler M, Delwaide J, Vlierberghe H, et al. Clinical trial: a randomized trial of pegylated-interferon-alpha-2a plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve or relapsing chronic hepatitis C patients. Alimentarypharmacology & therapeutics. 2009;30:352-63.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
45	Hadziyannis SJ, Sette JH, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-A2A and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Annalsof internalmedicine. 2004;140:346-55.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
46	McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2010 Apr 8;362(14):1292-303.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
47	Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. AIDS. 2004 Sep 3;18(13):F27-36.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
48	Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. Hepatology. 2009 Jan;49(1):22-31	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
49	Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, Sterling R, Sulkowski M, Hassanein T, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. HIV Clin Trials. 2012 May-Jun;13(3):142-52	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
50	Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2013 Jul;13(7):597-605	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
51	Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. Ann Intern Med. 2013 Jul 16;159(2):86-96	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Ausgeschlossene Studien für den historischen Vergleich bei therapie-naïven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 und HIV-Ko-Infektion

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
1	Anderson et al. Psychometric evaluation of the hepatitis C virus patient-reported outcomes (HCV-PRO) instrument: validity, responsiveness, and identification of the minimally important difference in a phase 2 clinical trial. Qual Life Res. 2014. Vol 23 (3). 877-86.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
2	Bader et al. A randomized controlled trial adding fluvastatin to peginterferon and ribavirin for naïve genotype 1 hepatitis C patients. . 2013. Vol 20 ((Bader, Hughes, Fazili, Frost, Gonterman, Madhoun) VA Medical Center, Oklahoma City, OK, United States). 622-627.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
3	Berak et al. Peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b combined with ribavirin in patients with genotype 1 chronic hepatitis C: Results of a prospective single-centre study. Adv Med Sci. 2014. Vol 59 (2). 261-265.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
4	Bronowicki et al. Randomized study of asunaprevir plus pegylated interferon-alpha and ribavirin for previously untreated genotype 1 chronic hepatitis C. . 2013. Vol 18 ((Bronowicki) INSERM 954, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Université de Lorraine, Vandoeuvre les Nancy, France). 885-893.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
5	Colombatto et al. HCV E1E2-MF59 vaccine in chronic hepatitis C patients treated with PEG-IFNalpha2a and Ribavirin: A randomized controlled trial. . 2014. Vol 21 ((Colombatto, Brunetto, Maina, Romagnoli) Hepatology Unit, University Hospital of Pisa, Pisa, Italy). 458-465.	A2, Intervention nicht erfüllt
6	Cooper et al. Single-dose infliximab in hepatitis C genotype 1 treatment-naïve patients with high serum tumour necrosis factor-alpha does not influence the efficacy of pegylated interferon alpha-2b/ribavirin therapy. Can J Gastroenterol	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
	Hepatology. 2014. Vol 28 (1). 35-40.	
7	Di Bisceglie et al. Efficacy of immunotherapy with TG4040, peg-interferon, and ribavirin in a phase 2 study of patients with chronic HCV infection. Gastroenterology. 2014. Vol 147 (1). 119-131 e3.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
8	Everson et al. DAUPHINE: a randomized phase II study of danoprevir/ritonavir plus peginterferon alpha-2a/ribavirin in HCV genotypes 1 or 4. Liver Int. 2014. Vol (). .	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
9	Everson et al. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. . 2013. Vol 57 ((Everson) Section of Hepatology, University of Colorado Denver, Aurora, CO, United States). 1752-1762.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
10	Fernandez-Rodriguez et al. Randomized clinical trial comparing high versus standard dose of ribavirin plus peginterferon alfa-2a in hepatitis C genotype 3 and high viral load. Dargen-3 study. Gastroenterol Hepatol. 2014. Vol 37 (1). 1-8.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
11	Flamm et al. Boceprevir With Peginterferon Alfa-2a-Ribavirin Is Effective for Previously Treated Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection. . 2013. Vol 11 ((Flamm) Division of Gastroenterology and Hepatology, Northwestern Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, United States). 81.	A2, Intervention nicht erfüllt
12	Forns et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. Gastroenterology. 2014. Vol 146 (7). 1669-79 e3.	A2, Intervention nicht erfüllt
13	Foster et al. Sustained virologic response rates with telaprevir by response after 4 weeks of lead-in therapy in patients with prior treatment failure. . 2013. Vol 58 ((Foster) Queen Marys University of London, Blizard Institute of Cellular and Molecular Science, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, 4 Newark Street, London E1 2AT, United Kingdom). 488-494.	A2, Intervention nicht erfüllt
14	Francioso et al. A simple rule to personalize standard dual therapy across all genotypes in naive chronic hepatitis C patients: the TT4 randomized trial. Dig Liver Dis. 2014. Vol 46 (2). 164-9.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	Fried et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naive genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. Hepatology. 2013. Vol 58 (6). 1918-29.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
16	Gardner et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the safety, antiviral activity and pharmacokinetics of GSK2336805 when given as monotherapy and in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C virus genotype 1-infected treatment-naive subjects. Liver Int. 2014. Vol 34 (6). e89-95.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
17	Hayashi et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. J Hepatol. 2014. Vol 61 (2). 219-27.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	Hayashi et al. Vaniprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-experienced Japanese patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a randomized phase II study. J Gastroenterol. 2014. Vol (). .	A2, Intervention nicht erfüllt
19	Hayashi et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. J Gastroenterol. 2014. Vol 49 (1). 138-47.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
20	Hsu et al. A pilot study of add-on oral hypoglycemic agents in treatment-naive	A1, Patientenpopu-

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
	genotype-1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. J Formos Med Assoc. 2014. Vol (). .	lation nicht erfüllt
21	Jimenez-Luevano et al. Addition of pentoxifylline to pegylated interferon-alpha-2a and ribavirin improves sustained virological response to chronic hepatitis C virus: A randomized clinical trial. . 2013. Vol 12 ((Jimenez-Luevano) Servicio de Gastroenterologia, Hospital Valentin Gomez Farias, Instituto de Seguridad y Seguro Social de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Zapopan, Jalisco, Mexico). 248-255.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
22	Kagawa et al. Meloxicam as an adjuvant to peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment for genotype 1 chronic hepatitis C: A randomized trial. . 2013. Vol 43 ((Kagawa, Shiraishi, Hirose, Arase, Mine) Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine, Isehara, Japan). 925-932.	A2, Intervention nicht erfüllt
23	Lalezari et al. IDX184 in combination with pegylated interferon-alpha2a and ribavirin for 2 weeks in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. . 2013. Vol 18 ((Lalezari, Lawrence) Quest Clinical Research, San Francisco, CA, United States). 755-764.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
24	Lawitz et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: A randomised, double-blind, phase 2 trial. . 2013. Vol 13 ((Lawitz) The Texas Liver Institute, San Antonio, TX, United States). 401-408.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
25	Lawitz et al. A phase 2B study of MK-7009 (vaniprevir) in patients with genotype 1 HCV infection who have failed previous pegylated interferon and ribavirin treatment. . 2013. Vol 59 ((Lawitz) Alamo Medical Research, San Antonio, TX, United States). 43040.	A2, Intervention nicht erfüllt
26	Liu et al. Pegylated interferon-alpha2a with or without low-dose ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 receiving hemodialysis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2013. Vol 159 (11). 729-38.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
27	Manns et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. Lancet. 2014. Vol (). .	A2, Intervention nicht erfüllt
28	Marcellin et al. Randomized controlled trial of danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with hepatitis c virus genotype 1 infection. . 2013. Vol 145 ((Marcellin) Service d'Hepatologie, Hopital Beaujon, 100 Bvd du General Leclerc, 92110 Clichy, France). 790.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
29	Muir et al. A Randomized Phase 2b Study of Peginterferon Lambda-1a for the Treatment of Chronic HCV Infection. J Hepatol. 2014. Vol (). .	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
30	Nishiguchi et al. Safety and efficacy of faldaprevir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients with chronic genotype-1 hepatitis C infection. Liver Int. 2014. Vol 34 (1). 78-88.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
31	Pearlman et al. Hepatitis C genotype 1 virus with low viral load and rapid virologic response to peginterferon/ribavirin obviates a protease inhibitor. Hepatology. 2014. Vol 59 (1). 71-7.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
32	Rodriguez-Torres et al. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: A randomized, 28-day, dose-ranging trial. . 2013. Vol 58 ((Rodriguez-Torres) Fundacion de Investigacion, San Juan, Puerto Rico). 663-668.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
33	Rodriguez-Torres et al. Combination of vaniprevir with peginterferon and ribavirin significantly increases the rate of SVR in treatment-experienced patients	A2, Intervention nicht erfüllt

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
	with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014. Vol 12 (6). 1029-37 e5.	
34	Rodriguez-Torres et al. A phase 2 study of filibuvir in combination with pegylated IFN alfa and ribavirin for chronic HCV. Ann Hepatol. 2014. Vol 13 (4). 364-75.	A2, Intervention nicht erfüllt
35	Sharifi et al. Efficacy of adding metformin to pegylated interferon and ribavirin in treatment naive patients with chronic hepatitis C: a randomized double-blind controlled trial. Middle East J Dig Dis. 2014. Vol 6 (1). 13-7.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
36	Sulkowski et al. Faldaprevir combined with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic genotype1 HCV: SILEN-C1 trial. . 2013. Vol 57 ((Sulkowski) Johns Hopkins University, Baltimore, MD, United States). 2143-2154.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
37	Sulkowski et al. Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype-1 patients with prior nonresponse: SILEN-C2 trial. . 2013. Vol 57 ((Sulkowski) Viral Hepatitis Center, John Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, United States). 2155-2163.	A2, Intervention nicht erfüllt
38	Suzuki et al. A randomized trial of daclatasvir with peginterferon alfa-2b and ribavirin for HCV genotype 1 infection. Antivir Ther. 2014. Vol (). .	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
39	Zeuzem et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. Gastroenterology. 2014. Vol 146 (2). 430-41 e6.	A2, Intervention nicht erfüllt
40	Zhang et al. Curative effects of peginterferon alpha-2a plus ribavirin and ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C patients. . 2014. Vol 22 ((Zhang, Yu, Li, Chen, Luo) Department of Infectious Diseases, Shuicheng Mining General Hospital, Liupanshui 553000, Guizhou Province, China). 1005-1009.	A7, Sprache trifft nicht zu
41	Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM, et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Jan;11(1):81-7 e4; quiz e5	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
42	Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Goodman Z, et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. J Hepatol. 2013 Mar;58	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
43	Diago M, Romero GM, Crespo J, Oliveira A, Perez R, Barcena R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of induction doses of peginterferon alpha-2a (40KD) (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in HCV genotype 1 patients who failed to respond to interferon/ribavirin. Journal of hepatology. 2006;44:S210-S1.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
44	Rustgi VK, Lee WM, Lawitz E, Gordon SC, Afdhal N, Poordad F, et al. Merimepodib, pegylated interferon, and ribavirin in genotype 1 chronic hepatitis C pegylated interferon and ribavirin nonresponders. Hepatology. 2009;50:1719-26.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
45	Langlet P, D'Heygere F, Henrion J, Adler M, Delwaide J, Vlierberghe H, et al. Clinical trial: a randomized trial of pegylated-interferon-alpha-2a plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve or relapsing chronic hepatitis C patients. Alimentarypharmacology & therapeutics. 2009;30:352-63.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
46	Hadziyannis SJ, Sette JH, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-A2A and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Annals of internal medicine. 2004;140:346-55.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
47	McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, et	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
	al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2010 Apr 8;362(14):1292-303.	lation nicht erfüllt
48	Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rod-riguez-Torres M, Shafran SD, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. Gut. 2014 Jul 30.(99)	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
49	Bronowicki JP, Ratzu V, Gadano A, Thuluvath PJ, Bessone F, Martorell CT, et al. Randomized trial of asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin for previously untreated genotype 1 or 4 chronic hepatitis C. J Hepatol. 2014 Jul 16	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
50	Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011 Jun 23;364(25):2405-16	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
51	Wedemeyer H, Jensen D, Herring R, Jr., Ferenci P, Ma MM, Zeuzem S, et al. PROPEL: A randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. Hepatology. [10.1002/hep.26274 doi]. 2013;58(2):524-37	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
52	Pockros PJ, Jensen D, Tsai N, Taylor R, Ramji A, Cooper C, et al. JUMP-C: A randomized trial of mericitabine plus pegylated interferon alpha-2a/ribavirin for 24 weeks in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. Hepatology. [10.1002/hep.26275 doi]. 2013;58(2):514-23.(102)	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
53	Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2014 Aug 2;384(9941):403-13	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
54	Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2014 Aug 2;384(9941):414-26	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
55	Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet. 2010;376:705-16	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
56	Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. NEnglJMed. [10.1056/NEJMoa1010494 doi]. 2011;364(13):1195-206	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
57	Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Telaprevir (INCIVO®). Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschl. Zirrhose). Stand: 14.10.2011 [cited 2011 Oct 14]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-36/2011-10-14_Modul4A_Telaprevir.pdf	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
58	Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Simeprevir (OLYSIO®). Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Stand: 21.05.2014 [cited 2014 May 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-533/2014-05-21_Modul4A_Simeprevir.pdf	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
59	MSD SHARP & DOHME GmbH. Dossier zur Nutzenbe-wertung gemäß § 35a SGB V. Boceprevir (VICTRELIS®). Modul 4 A. Chronische Hepatitis C. Stand: 29.08.2011 [cited 2011 Aug 29]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-10/2011-08-29_Modul4A_Boceprevir.pdf	A1, Patientenpopu-lation nicht erfüllt

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**Recherche für die LDV/SOF-Therapie - clinicaltrials**

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
1	NCT01353248	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353248	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
2	NCT01193478	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193478	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
3	NCT01356160	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01356160	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
4	NCT01371578	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371578	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
5	NCT01435226	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435226	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
6	NCT01434498	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434498	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
7	NCT01384383	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384383	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
8	NCT01878799	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01878799	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
9	NCT01726517	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726517	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
10	NCT01701401	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701401	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
11	NCT01768286	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768286	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
12	NCT01984294	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984294	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
13	NCT01924949	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924949	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
14	NCT01851330	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851330	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
15	NCT02125500	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125500	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
16	NCT02251717	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251717	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
17	NCT02219685	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219685	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
18	NCT01965535	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965535	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
19	NCT01826981	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826981	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
20	NCT02226549	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226549	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
21	NCT02249182	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02249182	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
22	NCT01260350	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260350	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
23	NCT01987453	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01987453	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
24	NCT01805882	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805882	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
25	NCT02073656	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073656	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
26	NCT01938430	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938430	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
27	NCT02010255	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02010255	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
28	NCT01975675	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01975675	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
29	NCT02081079	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081079	A5, Studientypen nicht erfüllt
30	NCT02120300	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120300	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
31	NCT02021656	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021656	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
32	NCT02202980	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202980	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
33	NCT01457755	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457755	A5, Studientypen nicht erfüllt
34	NCT01457768	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457768	A5, Studientypen nicht erfüllt
35	NCT02064049	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064049	A2, Intervention nicht erfüllt

Recherche für die LDV/SOF-Therapie - ICTRP Search Portal der WHO

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
1	EUCTR2011-000456-42-GB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
2	EUCTR2011-000944-43-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
3	EUCTR2011-000945-19-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
4	EUCTR2011-000946-39-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
5	EUCTR2011-002748-28-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
6	EUCTR2013-002802-30-BE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002802-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
7	NCT01193478	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01193478	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
8	NCT01260350	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01260350	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
9	NCT01353248	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01353248	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
10	NCT01356160	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01356160	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
11	NCT01371578	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01371578	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
12	NCT01384383	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01384383	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
13	NCT01434498	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01434498	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
14	NCT01435226	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01435226	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
15	NCT01701401	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01701401	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
16	NCT01726517	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01726517	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
17	NCT01768286	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01768286	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
18	NCT01805882	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01805882	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
19	NCT01826981	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01826981	A8, Publikationstyp trifft

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
			nicht zu
20	NCT01838590	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01838590	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
21	NCT01851330	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01851330	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
22	NCT01878799	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01878799	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
23	NCT01924949	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01924949	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
24	NCT01938430	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01938430	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
25	NCT01965535	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01965535	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
26	NCT01975675	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01975675	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
27	NCT01984294	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01984294	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
28	NCT01987453	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01987453	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
29	NCT02021656	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02021656	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
30	NCT02073656	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02073656	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
31	NCT02081079	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02081079	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
32	NCT02120300	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02120300	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
33	NCT02125500	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02125500	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
34	NCT02202980	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02202980	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
35	NCT02219685	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02219685	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
36	NCT02226549	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02226549	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

Recherche für die LDV/SOF-Therapie - EU Clinical Trials Register

#	EudraCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
1	2013-002802-30	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002802-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
2	2011-000456-42	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
3	2011-002748-28	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
4	2011-000944-43	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
5	2012-003387-43	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
6	2011-000945-19	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
7	2011-000946-39	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

Recherche für die LDV/SOF-Therapie - PharmNet.Bund

#	EudraCT Nummer	Titel der Studien	Ausschlussgrund
1	2011-000456-42	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Response Guided Therapy with GS 5885 Alone or in Combination with GS-9451 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
2	2011-000944-43	A Phase 2 Randomized, Open-Label Study of GS-5885 Administered Concomitantly with GS-9451, Tego-buvir and Ribavirin (RBV) to Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
3	2011-000945-19	A Long Term Follow-up Registry for Subjects Who Achieve a Sustained Virologic Response to Treatment in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
4	2011-000946-39	A Long Term Follow-up Registry Study of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
5	2011-002748-28	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tego-buvir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tego-buvir or RBV in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
6	2012-003387-43	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS- 5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
7	2013-002802-30	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin Administered in Subjects Infected with Chronic HCV who have Advanced Liver Disease or are Post-Liver Transplant	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Recherche für die LDV/SOF-Therapie – clinicaltrials**

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
1	NCT01353248	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353248	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
2	NCT01193478	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193478	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
3	NCT01356160	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01356160	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
4	NCT01371578	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371578	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
5	NCT01435226	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435226	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
6	NCT01434498	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434498	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
7	NCT01384383	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384383	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
8	NCT01878799	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01878799	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
9	NCT01726517	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726517	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
10	NCT01701401	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701401	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
11	NCT01768286	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768286	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
12	NCT01984294	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984294	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
13	NCT01924949	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924949	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
14	NCT01851330	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851330	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
15	NCT02125500	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125500	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
16	NCT02251717	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251717	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
17	NCT02219685	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219685	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
18	NCT01965535	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965535	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
19	NCT01826981	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826981	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
20	NCT02226549	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226549	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
21	NCT02249182	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02249182	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
22	NCT01260350	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260350	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
23	NCT01987453	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01987453	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
24	NCT01805882	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805882	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
25	NCT02073656	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073656	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
26	NCT01938430	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938430	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
27	NCT02010255	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02010255	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
28	NCT01975675	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01975675	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
29	NCT02081079	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081079	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
30	NCT02120300	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120300	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
31	NCT02021656	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021656	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
32	NCT02202980	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202980	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
33	NCT01457755	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457755	A5, Studientypen nicht erfüllt
34	NCT01457768	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457768	A5, Studientypen nicht erfüllt
35	NCT02064049	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064049	A2, Intervention nicht erfüllt

Recherche für die LDV/SOF-Therapie - ICTRP Search Portal der WHO

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
1	EUCTR2011-000456-42-GB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
2	EUCTR2011-000944-43-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
3	EUCTR2011-000945-19-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
4	EUCTR2011-000946-39-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
5	EUCTR2011-002748-28-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
6	EUCTR2013-002802-30-BE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002802-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
7	NCT01193478	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01193478	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
8	NCT01260350	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01260350	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
9	NCT01353248	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01353248	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
10	NCT01356160	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01356160	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
11	NCT01371578	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01371578	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
12	NCT01384383	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01384383	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
13	NCT01434498	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01434498	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
14	NCT01435226	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01435226	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
15	NCT01701401	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01701401	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
16	NCT01726517	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01726517	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
17	NCT01768286	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01768286	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
18	NCT01805882	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01805882	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
19	NCT01826981	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01826981	A8, Publikationstyp trifft

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
			nicht zu
20	NCT01838590	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01838590	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
21	NCT01851330	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01851330	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
22	NCT01878799	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01878799	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
23	NCT01924949	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01924949	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
24	NCT01938430	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01938430	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
25	NCT01965535	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01965535	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
26	NCT01975675	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01975675	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
27	NCT01984294	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01984294	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
28	NCT01987453	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01987453	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
29	NCT02021656	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02021656	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
30	NCT02073656	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02073656	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
31	NCT02081079	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02081079	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
32	NCT02120300	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02120300	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
33	NCT02125500	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02125500	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
34	NCT02202980	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02202980	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
35	NCT02219685	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02219685	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
36	NCT02226549	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02226549	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

Recherche für die LDV/SOF-Therapie - EU Clinical Trials Register

#	EudraCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
1	2013-002802-30	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002802-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
2	2011-000456-42	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
3	2011-002748-28	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
4	2011-000944-43	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
5	2012-003387-43	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
6	2011-000945-19	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
7	2011-000946-39	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

Recherche für die LDV/SOF-Therapie - PharmNet.Bund

#	EudraCT Nummer	Titel der Studien	Ausschlussgrund
1	2011-000456-42	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Response Guided Therapy with GS 5885 Alone or in Combination with GS-9451 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
2	2011-000944-43	A Phase 2 Randomized, Open-Label Study of GS-5885 Administered Concomitantly with GS-9451, Tego buvir and Ribavirin (RBV) to Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
3	2011-000945-19	A Long Term Follow-up Registry for Subjects Who Achieve a Sustained Virologic Response to Treatment in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
4	2011-000946-39	A Long Term Follow-up Registry Study of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
5	2011-002748-28	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tego buvir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tego buvir or RBV in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
6	2012-003387-43	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS- 5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
7	2013-002802-30	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin Administered in Subjects Infected with Chronic HCV who have Advanced Liver Disease or are Post-Liver Transplant	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

Recherche für die PI/PEG/RBV-Therapie – clinicaltrials

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
1	NCT00621296	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621296	A2, Intervention nicht erfüllt
2	NCT01513941	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513941	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
3	NCT01508286	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01508286	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
4	NCT01854697	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854697	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
5	NCT01854528	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854528	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
6	NCT01994486	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994486	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
7	NCT00561015	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561015	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
8	NCT01446250	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446250	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
9	NCT01743521	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743521	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
10	NCT01498068	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498068	A5, Studientypen nicht erfüllt
11	NCT00780416	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780416	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
12	NCT01571583	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571583	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
13	NCT01890772	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890772	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
14	NCT00580801	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00580801	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	NCT01592006	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592006	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
16	NCT00892697	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00892697	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
17	NCT01492426	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492426	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
18	NCT00630058	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630058	A2, Intervention nicht erfüllt
19	NCT00591214	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00591214	A5, Studientypen nicht erfüllt
20	NCT01544582	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01544582	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
21	NCT01425190	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425190	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
22	NCT01756079	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01756079	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
23	NCT00689390	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00689390	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
24	NCT00372385	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372385	A2, Intervention nicht erfüllt
25	NCT00336479	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00336479	A2, Intervention nicht erfüllt
26	NCT00910624	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910624	A5, Studientypen nicht erfüllt

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
27	NCT01390844	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01390844	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
28	NCT01023035	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023035	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
29	NCT01353911	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353911	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
30	NCT00423670	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423670	A2, Intervention nicht erfüllt
31	NCT01591460	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01591460	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
32	NCT01872936	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01872936	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
33	NCT01482403	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482403	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
34	NCT01482390	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482390	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
35	NCT01590225	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590225	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
36	NCT01766115	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01766115	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
37	NCT00160251	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00160251	A2, Intervention nicht erfüllt
38	NCT01641666	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641666	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
39	NCT01581138	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01581138	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
40	NCT01425203	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425203	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
41	NCT01516918	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516918	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
42	NCT00251199	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00251199	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
43	NCT01080222	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080222	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
44	NCT00262483	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262483	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
45	NCT00959699	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00959699	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
46	NCT00420784	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420784	A2, Intervention nicht erfüllt
47	NCT01415141	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415141	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
48	NCT01653236	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653236	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
49	NCT01427504	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427504	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
50	NCT01467479	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467479	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
51	NCT01465516	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465516	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
52	NCT01701063	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701063	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
53	NCT00983853	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983853	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
54	NCT02118597	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02118597	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
55	NCT01500616	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500616	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
56	NCT01532908	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532908	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
57	NCT01466192	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466192	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
58	NCT01468584	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01468584	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
59	NCT01648140	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01648140	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
60	NCT01731301	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731301	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
61	NCT01577069	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01577069	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
62	NCT01818856	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818856	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
63	NCT02057003	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057003	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
64	NCT01646489	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646489	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
65	NCT01181804	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181804	A5, Studientypen nicht erfüllt
66	NCT00780910	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780910	A5, Studientypen nicht erfüllt
67	NCT01359644	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359644	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
68	NCT01485991	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485991	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
69	NCT02113631	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02113631	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
70	NCT00781274	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781274	A5, Studientypen nicht erfüllt
71	NCT02112630	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112630	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
72	NCT02204475	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204475	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
73	NCT01925183	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925183	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
74	NCT01544920	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01544920	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
75	NCT01405027	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405027	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
76	NCT01949168	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949168	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
77	NCT01459913	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459913	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
78	NCT01858961	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858961	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
79	NCT01457937	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457937	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
80	NCT01770223	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01770223	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
81	NCT01482767	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482767	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
82	NCT00535847	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00535847	A5, Studientypen nicht erfüllt
83	NCT01467505	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467505	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
84	NCT01718158	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718158	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
85	NCT01467492	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467492	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
86	NCT01841502	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841502	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
87	NCT01598090	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01598090	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
88	NCT01718145	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718145	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
89	NCT01054573	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054573	A5, Studientypen nicht erfüllt
90	NCT02060058	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060058	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
91	NCT01332955	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332955	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
92	NCT00828789	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828789	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
93	NCT01641094	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641094	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
94	NCT01336829	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336829	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
95	NCT02004379	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004379	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
96	NCT01582035	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582035	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
97	NCT01585584	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585584	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
98	NCT01704521	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704521	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
99	NCT01949077	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949077	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
100	NCT01945294	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945294	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
101	NCT01511432	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511432	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
102	NCT01514890	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01514890	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
103	NCT01403181	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403181	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
104	NCT00973388	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00973388	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
105	NCT00933894	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00933894	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
106	NCT00903773	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903773	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
107	NCT00775125	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775125	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
108	NCT00958152	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958152	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
109	NCT01253551	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253551	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
110	NCT01663922	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01663922	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
111	NCT01499498	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499498	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
112	NCT01038167	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01038167	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
113	NCT02087111	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02087111	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
114	NCT01912495	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01912495	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
115	NCT00916474	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916474	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
116	NCT01275599	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275599	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
117	NCT01549496	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549496	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
118	NCT01396005	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396005	A5, Studientypen nicht erfüllt
119	NCT01980290	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980290	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
120	NCT01691235	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691235	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
121	NCT01909401	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909401	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
122	NCT02006745	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006745	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
123	NCT02070107	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070107	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
124	NCT01821625	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01821625	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
125	NCT01443923	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01443923	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
126	NCT01821963	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01821963	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
127	NCT01718301	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718301	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
128	NCT01600976	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01600976	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
129	NCT01635829	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01635829	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
130	NCT01716403	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716403	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

Recherche für die PI/PEG/RBV-Therapie - ICTRP Search Portal der WHO

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
1	EUCTR2006-004665-33-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004665-33	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
2	EUCTR2006-005123-42-NL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005123-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
3	EUCTR2007-005281-12-FR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005281-12	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
4	EUCTR2008-003836-39-NL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003836-39	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
5	EUCTR2007-002920-14-GB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002920-14	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
6	EUCTR2009-011464-11-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011464-11	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
7	EUCTR2010-021156-26-Outside-EU/EEA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021156-26	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
8	EUCTR2010-023669-23-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023669-23	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
9	EUCTR2007-001044-44-BE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001044-44	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
10	EUCTR2008-004556-71-ES	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004556-71	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
11	EUCTR2009-012782-63-FR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012782-63	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
12	EUCTR2007-004720-20-GB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004720-20	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
13	EUCTR2007-005151-42-FR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005151-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
14	EUCTR2007-005508-42-FR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005508-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
15	EUCTR2008-000533-22-BE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000533-22	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
16	EUCTR2009-012613-21-NL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012613-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
17	EUCTR2012-002515-25-ES	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002515-25	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
18	NCT00160251	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00160251	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
19	NCT00336479	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00336479	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
20	NCT00372385	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00372385	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
21	NCT00420784	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00420784	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
22	NCT00535847	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00535847	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
23	NCT00580801	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00580801	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
24	NCT00627926	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00627926	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
25	NCT00775125	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00775125	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
26	NCT00828789	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00828789	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
27	NCT00903773	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00903773	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
28	NCT00933283	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00933283	A5, Studientypen nicht erfüllt
29	NCT00933894	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00933894	A2, Intervention nicht erfüllt
30	NCT00958152	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00958152	A5, Studientypen nicht erfüllt
31	NCT00973388	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00973388	A2, Intervention nicht erfüllt
32	NCT01038167	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01038167	A5, Studientypen nicht erfüllt
33	NCT01181804	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01181804	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
34	NCT01275599	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01275599	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
35	NCT01288417	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01288417	A2, Intervention nicht erfüllt
36	NCT01336829	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01336829	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
37	NCT01396005	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01396005	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
38	NCT01415141	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01415141	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
39	NCT01427504	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01427504	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
40	NCT01446250	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01446250	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
41	NCT01511432	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01511432	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
42	NCT01592006	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01592006	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
43	NCT01646489	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01646489	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
44	NCT01653236	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01653236	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
45	NCT01335529	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01335529	A5, Studientypen nicht erfüllt
46	NCT01718301	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01718301	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
47	NCT00621296	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00621296	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
48	NCT00591214	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00591214	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
49	NCT01731301	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01731301	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
50	NCT01470690	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01470690	A2, Intervention nicht erfüllt
51	EUCTR2008-004760-39-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004760-39	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
52	EUCTR2011-002715-28-GB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002715-28	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
53	NCT00983853	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00983853	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
54	NCT01663922	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01663922	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
55	EUCTR2006-000828-14-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000828-14	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
56	EUCTR2011-004150-26-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004150-26	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
57	EUCTR2011-002459-33-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002459-33	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
58	EUCTR2008-004864-38-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004864-38	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
59	EUCTR2012-003754-84-HU	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003754-84	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
60	EUCTR2011-005636-26-NL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005636-26	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
61	EUCTR2012-003738-18-HU	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003738-18	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
62	NCT00561015	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00561015	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
63	EUCTR2011-004564-30-GB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004564-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
64	EUCTR2012-002772-13-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002772-13	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
65	NCT01641666	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01641666	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
66	EUCTR2012-005591-33-AT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005591-33	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
67	EUCTR2012-001419-21-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001419-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
68	EUCTR2012-005372-34-NL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005372-34	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
69	EUCTR2011-002911-27-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002911-27	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
70	EUCTR2011-001345-32-PT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001345-32	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
71	EUCTR2012-004138-41-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004138-41	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
72	EUCTR2012-002771-33-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002771-33	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
73	NCT00703118	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00703118	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
74	NCT01332955	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01332955	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
75	NCT01403181	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01403181	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
76	NCT01463956	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01463956	A5, Studientypen nicht erfüllt
77	NCT01466192	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01466192	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
78	NCT01468584	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01468584	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
79	NCT01498068	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01498068	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
80	NCT01585584	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01585584	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
81	NCT01872936	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01872936	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
82	EUCTR2012-005525-75-GB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005525-75	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
83	EUCTR2011-001323-21-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001323-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
84	EUCTR2011-002668-25-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002668-25	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
85	NCT01425190	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01425190	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
86	NCT01443923	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01443923	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
87	NCT01582035	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01582035	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
88	NCT01912495	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01912495	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
89	NCT02060058	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02060058	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
90	NCT00916474	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00916474	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
91	NCT01080222	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01080222	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
92	NCT01459913	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01459913	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
93	NCT01532908	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01532908	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
94	NCT01590225	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01590225	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
95	NCT01467479	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01467479	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
96	NCT01516918	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01516918	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
97	NCT02112630	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02112630	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
98	NCT02113631	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02113631	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
99	NCT01467505	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01467505	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
100	NCT01704521	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01704521	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
101	NCT00845065	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00845065	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
102	NCT01485991	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01485991	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
103	NCT01492426	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01492426	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
104	NCT01890772	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01890772	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
105	NCT01499498	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01499498	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
106	NCT01994486	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01994486	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
107	EUCTR2012-003984-23-ES	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003984-23	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
108	JPRN-UMIN000006758	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
109	JPRN-UMIN000006952	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
110	JPRN-UMIN000007313	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
111	JPRN-UMIN000007329	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
112	JPRN-UMIN000007330	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
113	JPRN-UMIN000007704	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
114	JPRN-UMIN000008198	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
115	JPRN-UMIN000009656	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
116	JPRN-UMIN000013743	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
117	JPRN-UMIN000013784	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
118	NCT01648140	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01648140	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
119	NCT01841502	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01841502	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
120	EUCTR2011-001180-53-PT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001180-53	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
121	NCT00892697	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00892697	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
122	NCT01465516	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01465516	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
123	NCT01581138	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01581138	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
124	JPRN-UMIN000013628	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
125	NCT01467492	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01467492	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
126	NCT02087111	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02087111	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
127	NTR3305	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3305	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
128	NCT00959699	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00959699	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
129	ISRCTN27564683	http://isrctn.org/ISRCTN27564683	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
130	EUCTR2011-002714-37-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002714-37	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
131	EUCTR2011-004928-35-SE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004928-35	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
132	EUCTR2011-004724-35-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004724-35	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
133	EUCTR2011-004810-41-AT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004810-41	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
134	NCT00910624	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00910624	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
135	NCT01390844	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01390844	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
136	NCT02204475	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02204475	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
137	NCT01701063	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01701063	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
138	NCT01766115	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01766115	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
139	EUCTR2010-021628-84-BE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021628-84	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
140	EUCTR2011-003593-85-BE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003593-85	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
141	EUCTR2012-004544-30-BE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004544-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
142	NCT01353911	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01353911	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
143	NCT01425203	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01425203	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
144	NCT01544920	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01544920	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
145	NCT01482767	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01482767	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
146	NCT01598090	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01598090	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
147	NCT01718145	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01718145	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
148	NCT01718158	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01718158	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
149	NCT01945294	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01945294	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

Recherche für die BOC/PEG/RBV-Therapie - EU Clinical Trials Register

#	EudraCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
1	2011-001345-32	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001345-32	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
2	2010-023498-20	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023498-20	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
3	2010-024260-17	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024260-17	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
4	2008-004864-38	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004864-38	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
5	2007-005508-42	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005508-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
6	2009-012782-63	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012782-63	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
7	2007-005151-42	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005151-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
8	2011-002459-33	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002459-33	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
9	2008-004556-71	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004556-71	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
10	2005-001264-31	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001264-31	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
11	2006-006529-25	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006529-25	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
12	2011-004810-41	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004810-41	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
13	2012-002771-33	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002771-33	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
14	2012-002772-13	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002772-13	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
15	2008-004760-39	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004760-39	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
16	2011-002911-27	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002911-27	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
17	2011-002714-37	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002714-37	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
18	2012-003333-42	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003333-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
19	2011-000759-18	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000759-18	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
20	2006-002543-92	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002543-92	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
21	2012-	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A8, Publikationstyp trifft

#	EudraCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
	003984-23	search/search?query=eudract_number:2012-003984-23	nicht zu
22	2012-003354-89	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003354-89	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
23	2006-000358-38	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000358-38	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
24	2013-004213-41	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004213-41	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
25	2004-001220-20	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001220-20	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
26	2012-005591-33	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005591-33	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
27	2004-000488-83	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000488-83	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
28	2006-000757-21	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000757-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
29	2004-000820-34	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000820-34	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
30	2004-002714-11	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002714-11	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
31	2006-006417-32	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006417-32	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
32	2005-003876-39	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003876-39	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
33	2009-015162-57	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015162-57	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

Recherche für die TEL/PEG/RBV-Therapie - EU Clinical Trials Register

#	EudraCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
1	2011-003593-85	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003593-85	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
2	2011-001180-53	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001180-53	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
3	2011-001323-21	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001323-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
4	2011-004564-30	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004564-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
5	2011-002668-25	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002668-25	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
6	2006-005123-42	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005123-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	EudraCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
7	2009-011464-11	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011464-11	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
8	2007-004720-20	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004720-20	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
9	2010-021156-26	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021156-26	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
10	2010-023669-23	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023669-23	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
11	2011-004695-11	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004695-11	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
12	2006-000828-14	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000828-14	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
13	2010-021628-84	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021628-84	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
14	2011-004237-14	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004237-14	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
15	2007-002920-14	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002920-14	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
16	2011-004150-26	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004150-26	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
17	2011-005409-65	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005409-65	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
18	2007-005281-12	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005281-12	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
19	2011-004724-35	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004724-35	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
20	2007-001044-44	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001044-44	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
21	2011-004928-35	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004928-35	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
22	2008-003836-39	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003836-39	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
23	2009-012613-21	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012613-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
24	2011-005636-26	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005636-26	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
25	2006-004665-33	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004665-33	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
26	2012-004138-41	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004138-41	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
27	2012-003754-84	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003754-84	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
28	2012-005372-34	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A8, Publikationstyp

#	EudraCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2012-005372-34	trifft nicht zu
29	2011-002715-28	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002715-28	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
30	2012-003738-18	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003738-18	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
31	2008-007995-81	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007995-81	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
32	2008-000533-22	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000533-22	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
33	2012-004544-30	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004544-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
34	2012-001419-21	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001419-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
35	2012-000523-40	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000523-40	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
36	2012-005522-29	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005522-29	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
37	2012-002515-25	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002515-25	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
38	2013-004213-41	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004213-41	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
39	2011-005446-35	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005446-35	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
40	2012-003088-23	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003088-23	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
41	2011-005740-95	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005740-95	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
42	2012-005525-75	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005525-75	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
43	2012-002035-29	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002035-29	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
44	2005-002266-10	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002266-10	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
45	2011-005929-49	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005929-49	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
46	2012-004442-15	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004442-15	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
47	2010-024479-20	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024479-20	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
48	2012-000326-22	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000326-22	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

Recherche für die BOC/PEG/RBV-Therapie - PharmNet.Bund

#	EudraCT Nummer	Titel der Studien	Ausschlussgrund
1	2007-005151-42	A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
2	2007-005508-42	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
3	2008-004556-71	A Single-Arm Study to Provide Boceprevir Treatment in Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Deemed Nonresponders to Peginterferon/Ribavirin in Previous Schering-Plough Boceprevir Studies.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
4	2008-004760-39	A phase 3 safety and efficacy study of boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
5	2008-004864-38	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
6	2009-012782-63	Boceprevir and Peginterferon/Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Treatment-Naïve Subjects: A Comparison of Erythropoietin Versus Ribavirin Dose Reduction for the Management of Anemia	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
7	2011-000759-18	A Randomized, Active-Controlled Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK 5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon alfa-2b and Ribavirin in Treatment-Naïve and Prior Treatment Failure to Pegylated Interferon and Ribavirin Patients with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
8	2011-001345-32	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/ribavirin in Chronic HCV Genotype 1 IL28B CC Subjects	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
9	2011-002714-37	A Study of RO5024048 in Combination With Boceprevir, Pegasys (Peginterferon Alfa 2a) and Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 who were prior null responders to Pegylated Interferon/Ribavirin Treatment	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

Recherche für die TEL/PEG/RBV-Therapie - PharmNet.Bund

#	EudraCT Nummer	Titel der Studien	Ausschlussgrund
1	2006-000828-14	A Phase 2 Study of VX-950 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®), With and Without Ribavirin (Copegus®) in Subjects with Hepatitis C	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
2	2006-004665-33	A Phase 2 Study of Telaprevir (VX-950) in Combination with Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®), and Ribavirin (Copegus®) in Subjects with Genotype 1 Hepatitis C Who Have Not Achieved Sustained Viral Response with a Prior Course of	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	EudraCT Nummer	Titel der Studien	Ausschlussgrund
		Interferon Based Therapy	
3	2007-001044-44	A Phase IIa randomized, open-label study of telaprevir (VX-950) administered every 12 or every 8 hours in combination with either Peg-IFN alfa2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or Peg-IFN alfa2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment naïve subjects with chronic genotype 1 hepatitis C infection.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
4	2007-004720-20	A Phase 3 Study of 2 Dose Regimens of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
5	2008-000533-22	A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III trial of 2 regimens of telaprevir (with and without delayed start) combined with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) in subjects with chronic genotype 1 hepatitis C infection who failed prior pegylated interferon plus ribavirin treatment.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
6	2008-007995-81	A Phase 2a, 2-Part, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa 2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects who Have Chronic HCV-1/HIV-1 Co-Infection and are Treatment-Naïve for Hepatitis C	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
7	2009-012613-21	An open-label, single-arm, roll-over trial of telaprevir in combination with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) for subjects from the control group of the VX-950-TiDP24-C216 trial who failed therapy for virologic reasons	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
8	2010-021628-84	A randomized, open-label, Phase 3 study of telaprevir administered twice daily or every 8 hours in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
9	2011-001323-21	A Phase 3b Study of 2 Treatment Durations of Telaprevir, Peg-IFN (Pegasys®), and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naïve and Prior Relapser Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C and IL28B CC Genotype	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
10	2011-002668-25	An Open-Label, Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects Coinfected With Genotype 1 Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1(HCV/HIV-1)	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
11	2011-002715-28	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTI-CENTER, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE OF THE HCV POLYMERASE INHIBITOR PRODRUG RO5024048 IN COMBINATION WITH TELAPREVR AND PEGASYS®/COPEGUS® IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C GENOTYPE 1 VIRUS INFECTION WHO WERE PRIOR NULL RESPONDERS TO TREATMENT WITH PEGYLATED INTERFERON/RIBAVIRIN	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	EudraCT Nummer	Titel der Studien	Ausschlussgrund
12	2011-004150-26	A Multicenter, Open-Label, Phase 2b Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Quadruple Therapy (VX 222, Telaprevir, Peginterferon-Alfa-2 and Ribavirin) in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C With Compensated Cirrhosis	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
13	2011-004564-30	A Two-Part, Open-Label, Single-Arm Phase 1/2 Study of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Telaprevir in Combination With Peginterferon alfa-2b and Ribavirin in Pediatric Subjects Aged 3 to 17 Infected With Genotype 1 Hepatitis C Virus	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
14	2011-004724-35	Open-Label, Phase 3b Study To Determine Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated-Interferon-alfa-2a and Ribavirin in Hepatitis C Genotype 1 Infected, Stable Liver Transplant Subjects	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
15	2011-005409-65	A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir in Combination with Peginterferon Lambda-1a and Ribavirin (RBV) or Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a and RBV in Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1b who are Treatment Naïve or Prior Relapsers to Alfa/RBV Therapy (The STRUCTURE Study) Revised Protocol 03, incorporating Amendment 09 (version 1.0, dated 09-Jul-2013)+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0, dated 21-Jun-12)	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
16	2012-004544-30	A phase III, randomised, open label, active-controlled study of aninterferon-free regimen of BI 207127 in combination with Faldaprevir and Ribavirin compared to Telaprevir in combination with pegylatedinterferon-a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronicgenotype 1b Hepatitis C Virus infection.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

Recherche für die PEG/RBV-Therapie – clinicaltrials

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
1	NCT01609933	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609933	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
2	NCT00814606	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814606	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
3	NCT00725842	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725842	A5, Studientypen nicht erfüllt
4	NCT00704717	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704717	A5, Studientypen nicht erfüllt
5	NCT00727311	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00727311	A5, Studientypen nicht erfüllt
6	NCT00725205	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725205	A5, Studientypen nicht erfüllt
7	NCT00705107	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00705107	A5, Studientypen nicht erfüllt
8	NCT00736242	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00736242	A5, Studientypen nicht erfüllt
9	NCT00723632	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723632	A5, Studientypen nicht erfüllt
10	NCT00724295	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724295	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
11	NCT00724230	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724230	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
12	NCT01314261	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314261	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
13	NCT00056862	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00056862	A5, Studientypen nicht erfüllt
14	NCT01366638	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366638	A5, Studientypen nicht erfüllt
15	NCT01292239	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01292239	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
16	NCT00948220	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00948220	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
17	NCT00028093	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028093	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	NCT01001754	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001754	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
19	NCT00707772	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707772	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
20	NCT00502099	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00502099	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
21	NCT00707850	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707850	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
22	NCT00299936	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00299936	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
23	NCT01288209	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288209	A2, Intervention nicht erfüllt
24	NCT01290731	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01290731	A5, Studientypen nicht erfüllt
25	NCT00575627	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00575627	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
26	NCT00248339	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248339	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
27	NCT01937728	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937728	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
28	NCT00006164	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006164	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
29	NCT00780416	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780416	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
30	NCT01195181	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195181	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
31	NCT01272310	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272310	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
32	NCT00237484	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237484	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
33	NCT00302081	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00302081	A2, Intervention nicht erfüllt
34	NCT00221650	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00221650	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
35	NCT00561015	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561015	A2, Intervention nicht erfüllt
36	NCT01446250	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446250	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
37	NCT01743521	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743521	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
38	NCT00910975	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910975	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
39	NCT00845676	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00845676	A5, Studientypen nicht erfüllt
40	NCT01513941	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513941	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
41	NCT02103439	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103439	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
42	NCT02216045	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216045	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
43	NCT01340573	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340573	A5, Studientypen nicht erfüllt
44	NCT01402583	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01402583	A5, Studientypen nicht erfüllt
45	NCT01183169	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183169	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
46	NCT00421434	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00421434	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
47	NCT00709059	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00709059	A5, Studientypen nicht erfüllt
48	NCT00148863	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00148863	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
49	NCT00148837	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00148837	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
50	NCT01871662	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871662	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
51	NCT00830609	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00830609	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
52	NCT00881582	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881582	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
53	NCT00703118	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703118	A2, Intervention nicht erfüllt
54	NCT00221624	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00221624	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
55	NCT00637923	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637923	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
56	NCT00704405	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704405	A2, Intervention nicht erfüllt
57	NCT00323804	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323804	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
58	NCT00495391	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00495391	A2, Intervention nicht erfüllt
59	NCT00834860	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00834860	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
60	NCT00532701	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532701	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
61	NCT00491244	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00491244	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
62	NCT00255008	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255008	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
63	NCT00561353	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561353	A2, Intervention nicht erfüllt
64	NCT01056172	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01056172	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
65	NCT01724086	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724086	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
66	NCT01371578	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371578	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
67	NCT01318694	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318694	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
68	NCT02099604	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099604	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
69	NCT01684787	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01684787	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
70	NCT01356160	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01356160	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
71	NCT01508286	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01508286	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
72	NCT00332176	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00332176	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
73	NCT00540345	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540345	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
74	NCT00192647	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00192647	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
75	NCT01439776	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439776	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
76	NCT00528528	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528528	A2, Intervention nicht erfüllt
77	NCT00882193	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882193	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
78	NCT01900886	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01900886	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
79	NCT00230958	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00230958	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
80	NCT00475176	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475176	A5, Studientypen nicht erfüllt
81	NCT01336010	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336010	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
82	NCT01271790	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01271790	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
83	NCT00630084	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630084	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
84	NCT01010646	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01010646	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
85	NCT00977054	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00977054	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
86	NCT00018031	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00018031	A5, Studientypen nicht erfüllt
87	NCT01225380	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225380	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
88	NCT01890772	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890772	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
89	NCT00015652	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00015652	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
90	NCT01265511	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01265511	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
91	NCT00135798	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135798	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
92	NCT01492426	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492426	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
93	NCT01571583	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571583	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
94	NCT01281839	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01281839	A2, Intervention nicht erfüllt
95	NCT01439373	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439373	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
96	NCT00207311	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00207311	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
97	NCT01045278	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045278	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
98	NCT00630058	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630058	A2, Intervention nicht erfüllt
99	NCT00296972	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00296972	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
100	NCT00718172	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00718172	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
101	NCT00735969	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735969	A5, Studientypen nicht erfüllt
102	NCT00943761	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00943761	A5, Studientypen nicht erfüllt
103	NCT01725529	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725529	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
104	NCT01448044	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01448044	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
105	NCT01479868	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479868	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
106	NCT00085917	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085917	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
107	NCT00529568	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00529568	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
108	NCT01215643	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215643	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
109	NCT02063607	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02063607	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
110	NCT00143000	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00143000	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
111	NCT00996476	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996476	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
112	NCT01567735	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567735	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
113	NCT00944684	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00944684	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
114	NCT00641654	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641654	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
115	NCT01592006	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592006	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
116	NCT00217139	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217139	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
117	NCT00008463	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008463	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
118	NCT01889433	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889433	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
119	NCT01854697	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854697	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
120	NCT01194037	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01194037	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
121	NCT00310336	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310336	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
122	NCT01498068	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498068	A5, Studientypen nicht erfüllt
123	NCT00031343	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031343	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
124	NCT00277758	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00277758	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
125	NCT00192569	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00192569	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
126	NCT00543244	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543244	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
127	NCT00727259	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00727259	A5, Studientypen nicht erfüllt
128	NCT00491179	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00491179	A5, Studientypen nicht erfüllt
129	NCT01289496	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289496	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
130	NCT00705263	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00705263	A5, Studientypen nicht erfüllt
131	NCT00882908	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882908	A5, Studientypen nicht erfüllt
132	NCT00705666	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00705666	A5, Studientypen nicht erfüllt
133	NCT00725751	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725751	A5, Studientypen nicht erfüllt
134	NCT00863109	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00863109	A5, Studientypen nicht erfüllt
135	NCT02168361	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168361	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
136	NCT00104052	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104052	A5, Studientypen nicht erfüllt
137	NCT00811967	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811967	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
138	NCT00441584	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441584	A5, Studientypen nicht erfüllt
139	NCT01054742	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054742	A5, Studientypen nicht erfüllt
140	NCT00279565	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00279565	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
141	NCT00709228	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00709228	A5, Studientypen nicht erfüllt
142	NCT00797745	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00797745	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
143	NCT00704522	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704522	A5, Studientypen nicht erfüllt
144	NCT00880763	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880763	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
145	NCT01098097	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098097	A5, Studientypen nicht erfüllt
146	NCT00723879	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723879	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
147	NCT00687544	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00687544	A5, Studientypen nicht erfüllt
148	NCT00039871	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039871	A5, Studientypen nicht erfüllt
149	NCT00708500	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708500	A2, Intervention nicht erfüllt
150	NCT00351403	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351403	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
151	NCT00265395	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265395	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
152	NCT00940420	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00940420	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
153	NCT00758043	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758043	A2, Intervention nicht erfüllt
154	NCT00378599	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378599	A5, Studientypen nicht erfüllt
155	NCT00723892	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723892	A5, Studientypen nicht erfüllt
156	NCT00336479	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00336479	A2, Intervention nicht erfüllt
157	NCT00910624	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910624	A5, Studientypen nicht erfüllt
158	NCT00724451	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724451	A5, Studientypen nicht erfüllt
159	NCT01258101	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258101	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
160	NCT00081770	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00081770	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
161	NCT01390844	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01390844	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
162	NCT00856024	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856024	A5, Studientypen nicht erfüllt
163	NCT00372385	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372385	A2, Intervention nicht erfüllt
164	NCT01756079	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01756079	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
165	NCT00922779	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922779	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
166	NCT01567540	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567540	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
167	NCT00493805	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00493805	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
168	NCT01023035	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023035	A2, Intervention nicht erfüllt
169	NCT00154869	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00154869	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
170	NCT01596517	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596517	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
171	NCT01353911	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353911	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
172	NCT00087607	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087607	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
173	NCT01440595	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440595	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
174	NCT00553930	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00553930	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
175	NCT00423800	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423800	A2, Intervention nicht erfüllt
176	NCT01405937	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405937	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
177	NCT00412334	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412334	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
178	NCT01370642	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370642	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
179	NCT01405560	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405560	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
180	NCT00724893	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724893	A5, Studientypen nicht erfüllt
181	NCT00087568	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087568	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
182	NCT00800748	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800748	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
183	NCT01466192	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466192	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
184	NCT00724620	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724620	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
185	NCT01678131	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678131	A2, Intervention nicht erfüllt
186	NCT01468584	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01468584	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
187	NCT01517308	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517308	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
188	NCT00077649	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077649	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
189	NCT00845065	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00845065	A2, Intervention nicht erfüllt
190	NCT00446134	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00446134	A2, Intervention nicht erfüllt
191	NCT01330316	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01330316	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
192	NCT00704756	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704756	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
193	NCT00724464	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724464	A5, Studientypen nicht erfüllt
194	NCT01025765	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01025765	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
195	NCT01639547	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639547	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
196	NCT00394277	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00394277	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
197	NCT00780910	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780910	A5, Studientypen nicht erfüllt
198	NCT01903278	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903278	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
199	NCT01343888	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01343888	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
200	NCT00545233	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545233	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
201	NCT00623428	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623428	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
202	NCT00556504	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00556504	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
203	NCT01590225	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590225	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
204	NCT00087646	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087646	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
205	NCT01853254	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853254	A5, Studientypen nicht erfüllt
206	NCT00077636	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077636	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
207	NCT00611819	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00611819	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
208	NCT01606800	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606800	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
209	NCT00800735	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800735	A5, Studientypen nicht erfüllt
210	NCT01591460	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01591460	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
211	NCT01908335	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01908335	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
212	NCT01033448	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01033448	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
213	NCT00475072	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475072	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
214	NCT01296971	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296971	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
215	NCT01749150	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01749150	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
216	NCT01547312	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01547312	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
217	NCT01429792	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429792	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
218	NCT00087633	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087633	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
219	NCT01257204	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257204	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
220	NCT01358864	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358864	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
221	NCT01641666	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641666	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
222	NCT00160251	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00160251	A2, Intervention nicht erfüllt
223	NCT00483938	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483938	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
224	NCT01178996	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178996	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
225	NCT00107653	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00107653	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
226	NCT01425203	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425203	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
227	NCT00909129	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909129	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
228	NCT00700401	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700401	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
229	NCT01710501	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710501	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
230	NCT01185860	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01185860	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
231	NCT01057667	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01057667	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
232	NCT00530972	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530972	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
233	NCT01516918	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516918	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
234	NCT01447420	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01447420	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
235	NCT01903954	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903954	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
236	NCT01142700	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142700	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
237	NCT01585324	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585324	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
238	NCT01740089	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740089	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
239	NCT00127777	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00127777	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
240	NCT00911963	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00911963	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
241	NCT00580801	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00580801	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
242	NCT00361179	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00361179	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
243	NCT00088504	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00088504	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
244	NCT01753557	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01753557	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
245	NCT01080222	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080222	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
246	NCT00420784	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420784	A2, Intervention nicht erfüllt
247	NCT00078403	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078403	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
248	NCT01653236	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653236	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
249	NCT01608737	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608737	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
250	NCT01415141	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415141	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
251	NCT00980161	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980161	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
252	NCT01074008	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074008	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
253	NCT00686517	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686517	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
254	NCT00781274	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781274	A5, Studientypen nicht erfüllt
255	NCT00262483	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262483	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
256	NCT00516321	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516321	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
257	NCT01467479	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467479	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
258	NCT01297270	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01297270	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
259	NCT01701063	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701063	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
260	NCT01389323	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01389323	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
261	NCT00629824	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629824	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
262	NCT01428063	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01428063	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
263	NCT01634919	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634919	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
264	NCT00144469	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144469	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
265	NCT01754974	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01754974	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
266	NCT00215865	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215865	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
267	NCT01471574	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471574	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
268	NCT00122616	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00122616	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
269	NCT01399619	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399619	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
270	NCT01337375	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01337375	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
271	NCT00275548	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275548	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
272	NCT01095445	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095445	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
273	NCT00084279	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084279	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
274	NCT00255034	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255034	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
275	NCT00686777	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686777	A5, Studientypen nicht erfüllt
276	NCT01581398	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01581398	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
277	NCT00122629	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00122629	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
278	NCT00502788	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00502788	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
279	NCT01153919	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153919	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
280	NCT01731301	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731301	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
281	NCT00277862	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00277862	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
282	NCT00496912	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00496912	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
283	NCT00055341	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055341	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
284	NCT00495131	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00495131	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
285	NCT00215891	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215891	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
286	NCT00328549	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00328549	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
287	NCT01528735	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01528735	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
288	NCT00571714	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00571714	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
289	NCT00919633	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00919633	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
290	NCT00980330	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980330	A2, Intervention nicht erfüllt
291	NCT00629967	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629967	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
292	NCT01331850	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01331850	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
293	NCT00132210	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132210	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
294	NCT00662220	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662220	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
295	NCT01483742	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01483742	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
296	NCT01482403	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482403	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
297	NCT01482390	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482390	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
298	NCT00680173	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680173	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
299	NCT01750216	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01750216	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
300	NCT00292084	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292084	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
301	NCT00485342	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00485342	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
302	NCT00895882	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895882	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
303	NCT01464008	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464008	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
304	NCT00684268	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684268	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
305	NCT01384383	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384383	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
306	NCT01798576	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01798576	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
307	NCT01628692	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01628692	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
308	NCT00207363	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00207363	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
309	NCT01323244	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323244	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
310	NCT01442311	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442311	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
311	NCT00215839	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215839	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
312	NCT00996216	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996216	A5, Studientypen nicht erfüllt
313	NCT01609049	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609049	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
314	NCT01616524	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01616524	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
315	NCT02113631	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02113631	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
316	NCT00367887	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00367887	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
317	NCT00984620	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984620	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
318	NCT00956982	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00956982	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
319	NCT02112630	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112630	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
320	NCT00051077	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00051077	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
321	NCT00575224	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00575224	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
322	NCT00377182	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00377182	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
323	NCT00854802	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00854802	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
324	NCT00963885	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963885	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
325	NCT01180790	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01180790	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
326	NCT01465516	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465516	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
327	NCT01241760	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01241760	A2, Intervention nicht erfüllt
328	NCT00991289	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00991289	A5, Studientypen nicht erfüllt
329	NCT01012895	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012895	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
330	NCT01276756	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01276756	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
331	NCT00527540	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00527540	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
332	NCT01500772	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500772	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
333	NCT00726557	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726557	A5, Studientypen nicht erfüllt
334	NCT01544920	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01544920	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
335	NCT00856804	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856804	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
336	NCT01686789	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686789	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
337	NCT00158496	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00158496	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
338	NCT00087594	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087594	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
339	NCT00351871	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351871	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
340	NCT01405027	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405027	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
341	NCT00040027	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00040027	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
342	NCT00304551	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00304551	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
343	NCT00957866	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957866	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
344	NCT01220947	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220947	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
345	NCT01925183	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925183	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
346	NCT01433887	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01433887	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
347	NCT01441804	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441804	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
348	NCT00953589	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953589	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
349	NCT01447394	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01447394	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
350	NCT00704184	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704184	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
351	NCT00039962	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039962	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
352	NCT01030432	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030432	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
353	NCT00761735	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00761735	A5, Studientypen nicht erfüllt
354	NCT00803309	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00803309	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
355	NCT01949168	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949168	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
356	NCT00202839	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00202839	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
357	NCT01459913	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459913	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
358	NCT01648140	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01648140	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
359	NCT00728494	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728494	A5, Studientypen nicht erfüllt
360	NCT00724854	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724854	A5, Studientypen nicht erfüllt
361	NCT00093093	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093093	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
362	NCT00704964	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704964	A5, Studientypen nicht erfüllt
363	NCT01884402	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01884402	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
364	NCT01457937	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457937	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
365	NCT01890200	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890200	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
366	NCT00196586	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00196586	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
367	NCT01579019	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579019	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
368	NCT01770223	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01770223	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
369	NCT01482767	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482767	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
370	NCT01278134	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278134	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
371	NCT00774397	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774397	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
372	NCT02175966	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175966	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
373	NCT00535847	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00535847	A5, Studientypen nicht erfüllt
374	NCT00199719	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199719	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
375	NCT01182298	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01182298	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
376	NCT00437684	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00437684	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
377	NCT01016912	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01016912	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
378	NCT00874770	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874770	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
379	NCT01273948	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273948	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
380	NCT01467505	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467505	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
381	NCT01797848	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797848	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
382	NCT01718158	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718158	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
383	NCT01467492	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467492	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
384	NCT00402428	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402428	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
385	NCT00411385	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411385	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
386	NCT01125189	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125189	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
387	NCT01193361	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193361	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
388	NCT00869661	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869661	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
389	NCT01170962	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01170962	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
390	NCT00049842	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049842	A2, Intervention nicht erfüllt
391	NCT01581203	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01581203	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
392	NCT01573351	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573351	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
393	NCT01598090	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01598090	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
394	NCT01017575	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01017575	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
395	NCT00517439	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00517439	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
396	NCT01579474	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579474	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
397	NCT00203606	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203606	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
398	NCT00375895	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375895	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
399	NCT00687219	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00687219	A5, Studientypen nicht erfüllt
400	NCT01392742	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392742	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
401	NCT00892697	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00892697	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
402	NCT01364090	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364090	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
403	NCT01332955	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332955	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
404	NCT00048724	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048724	A2, Intervention nicht erfüllt
405	NCT02027493	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027493	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
406	NCT00537407	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537407	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
407	NCT01140997	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01140997	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
408	NCT02060058	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060058	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
409	NCT00100581	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100581	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
410	NCT00759200	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759200	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
411	NCT00665353	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00665353	A5, Studientypen nicht erfüllt
412	NCT01054573	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054573	A5, Studientypen nicht erfüllt
413	NCT00262379	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262379	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
414	NCT01846832	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01846832	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
415	NCT00466219	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466219	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
416	NCT00687999	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00687999	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
417	NCT01260350	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260350	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
418	NCT01425970	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425970	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
419	NCT00612755	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612755	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
420	NCT01006031	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006031	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
421	NCT00565539	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565539	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
422	NCT00209898	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00209898	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
423	NCT00062816	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062816	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
424	NCT01137383	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137383	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
425	NCT00747539	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00747539	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
426	NCT00100659	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100659	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
427	NCT01808248	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808248	A5, Studientypen nicht erfüllt
428	NCT00166296	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00166296	A2, Intervention nicht erfüllt
429	NCT01850745	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01850745	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
430	NCT02107365	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107365	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
431	NCT01309932	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309932	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
432	NCT01888900	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888900	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
433	NCT00705224	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00705224	A5, Studientypen nicht erfüllt
434	NCT01062659	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01062659	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
435	NCT00196664	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00196664	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
436	NCT01701336	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701336	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
437	NCT00150904	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00150904	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
438	NCT01838772	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838772	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
439	NCT01327729	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01327729	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
440	NCT00593151	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00593151	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
441	NCT00308048	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00308048	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
442	NCT01466790	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466790	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
443	NCT00395421	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00395421	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
444	NCT00437476	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00437476	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
445	NCT00277238	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00277238	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
446	NCT00724373	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724373	A5, Studientypen nicht erfüllt
447	NCT01945294	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945294	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
448	NCT00863239	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00863239	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
449	NCT00793793	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00793793	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
450	NCT01416610	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01416610	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
451	NCT01072695	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072695	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
452	NCT01263860	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263860	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
453	NCT00526448	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00526448	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
454	NCT01310205	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01310205	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
455	NCT01641640	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641640	A5, Studientypen nicht erfüllt
456	NCT01565889	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565889	A5, Studientypen nicht erfüllt
457	NCT01403181	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403181	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
458	NCT01391117	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01391117	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
459	NCT00887081	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00887081	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
460	NCT00336518	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00336518	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
461	NCT00356486	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00356486	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
462	NCT00299923	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00299923	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
463	NCT01728324	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728324	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
464	NCT01704521	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704521	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
465	NCT01500616	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500616	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
466	NCT01625338	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625338	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
467	NCT00720434	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00720434	A4, Endpunkte nicht erfüllt
468	NCT00059358	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00059358	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
469	NCT00456248	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00456248	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
470	NCT00470210	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470210	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
471	NCT00136318	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00136318	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
472	NCT01683786	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683786	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
473	NCT00363259	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363259	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
474	NCT00381953	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381953	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
475	NCT01197157	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01197157	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
476	NCT00142103	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00142103	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
477	NCT00851890	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851890	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
478	NCT02204475	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204475	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
479	NCT02247440	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247440	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
480	NCT01051921	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051921	A5, Studientypen nicht erfüllt
481	NCT00926614	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00926614	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
482	NCT01896609	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896609	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
483	NCT00905632	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00905632	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
484	NCT01200225	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200225	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
485	NCT00723645	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723645	A5, Studientypen nicht erfüllt
486	NCT01121705	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121705	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
487	NCT01185028	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01185028	A5, Studientypen nicht erfüllt
488	NCT00301509	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301509	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
489	NCT02087111	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02087111	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
490	NCT01587586	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587586	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
491	NCT01623336	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623336	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
492	NCT02006745	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006745	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
493	NCT01055821	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01055821	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
494	NCT00317746	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00317746	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
495	NCT00514111	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514111	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
496	NCT00422838	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422838	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
497	NCT01226771	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01226771	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
498	NCT01826981	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826981	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
499	NCT01120795	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120795	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
500	NCT00375661	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375661	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
501	NCT00487318	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00487318	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
502	NCT00433069	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433069	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
503	NCT02118597	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02118597	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
504	NCT01378104	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378104	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
505	NCT00987337	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00987337	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
506	NCT00152581	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00152581	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
507	NCT01685203	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685203	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
508	NCT01371604	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371604	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
509	NCT01329978	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329978	A2, Intervention nicht erfüllt
510	NCT01377909	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377909	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
511	NCT00188240	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00188240	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
512	NCT00788918	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00788918	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
513	NCT01664845	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664845	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
514	NCT01011166	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01011166	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
515	NCT00759109	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759109	A2, Intervention nicht erfüllt
516	NCT01188772	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01188772	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
517	NCT00133276	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00133276	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
518	NCT01655966	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655966	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
519	NCT01585584	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585584	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
520	NCT01296451	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296451	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
521	NCT00978497	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978497	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
522	NCT01909401	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909401	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
523	NCT00274495	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274495	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
524	NCT01514890	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01514890	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
525	NCT01758939	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01758939	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
526	NCT02106156	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02106156	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
527	NCT00655226	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655226	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
528	NCT00216775	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216775	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
529	NCT01912495	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01912495	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
530	NCT01054729	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054729	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
531	NCT01485991	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485991	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
532	NCT01306617	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306617	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
533	NCT00546442	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546442	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
534	NCT01094873	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01094873	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
535	NCT01582035	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582035	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
536	NCT01625793	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625793	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
537	NCT01605513	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01605513	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
538	NCT00606086	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00606086	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
539	NCT01641094	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641094	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
540	NCT01226446	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01226446	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
541	NCT01741545	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741545	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
542	NCT01443923	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01443923	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
543	NCT01854528	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854528	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
544	NCT01821963	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01821963	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
545	NCT00842205	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842205	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
546	NCT00560274	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560274	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
547	NCT01497366	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497366	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
548	NCT01335711	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335711	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
549	NCT01726400	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726400	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
550	NCT01858961	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858961	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
551	NCT00993122	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993122	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
552	NCT01146626	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01146626	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
553	NCT00633230	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00633230	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
554	NCT00682591	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00682591	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
555	NCT00743795	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00743795	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
556	NCT01980290	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980290	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
557	NCT01024894	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024894	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
558	NCT01025297	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01025297	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
559	NCT01025596	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01025596	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
560	NCT01273064	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273064	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
561	NCT00825877	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00825877	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
562	NCT00272389	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00272389	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
563	NCT01718301	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718301	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
564	NCT01818856	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818856	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
565	NCT01659567	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659567	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
566	NCT01517529	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517529	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
567	NCT01342003	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342003	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
568	NCT01544582	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01544582	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
569	NCT01795911	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795911	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
570	NCT01962441	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962441	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
571	NCT00455832	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00455832	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	NCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
572	NCT00983060	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983060	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
573	NCT01909557	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909557	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
574	NCT01935817	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01935817	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
575	NCT00115908	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00115908	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
576	NCT00512278	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00512278	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
577	NCT00947349	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947349	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
578	NCT00968357	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968357	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
579	NCT01726517	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726517	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
580	NCT01771653	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01771653	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

Recherche für die PEG/RBV-Therapie - ICTRP Search Portal der WHO

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
1	EUCTR2005-001264-31-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001264-31	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
2	EUCTR2005-001192-34-ES	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001192-34	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
3	EUCTR2005-004699-19-ES	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004699-19	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
4	EUCTR2005-005161-11-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005161-11	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
5	EUCTR2006-003409-18-SE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003409-18	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
6	EUCTR2006-002543-92-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002543-92	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
7	EUCTR2006-002704-34-FR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002704-34	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
8	EUCTR2006-004665-33-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004665-33	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
9	EUCTR2007-000279-40-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000279-40	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
10	EUCTR2006-005996-17-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005996-17	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
11	EUCTR2006-006042-33-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006042-33	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
12	EUCTR2006-005123-42-NL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005123-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
13	EUCTR2005-003853-29-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003853-29	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
14	EUCTR2006-002703-	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A8, Publikationstyp

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
	13-DE	search/search?query=eudract_number:2006-002703-13	trifft nicht zu
15	EUCTR2007-005707-18-DK	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005707-18	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
16	EUCTR2007-005281-12-FR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005281-12	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
17	EUCTR2008-001260-36-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001260-36	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
18	EUCTR2008-001283-37-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001283-37	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
19	EUCTR2007-005385-12-BG	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005385-12	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
20	EUCTR2008-003836-39-NL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003836-39	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
21	EUCTR2006-000358-38-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000358-38	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
22	EUCTR2006-000757-21-AT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000757-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
23	EUCTR2006-006604-11-AT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006604-11	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
24	EUCTR2007-002920-14-GB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002920-14	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
25	EUCTR2008-007649-30-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007649-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
26	EUCTR2009-010149-29-FR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010149-29	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
27	EUCTR2009-011182-86-BG	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011182-86	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
28	EUCTR2009-013442-86-BE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013442-86	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
29	EUCTR2009-015121-37-FR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015121-37	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
30	EUCTR2005-003648-70-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003648-70	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
31	EUCTR2007-003289-16-BE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003289-16	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
32	EUCTR2008-002039-34-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002039-34	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
33	EUCTR2009-012000-10-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012000-10	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
34	EUCTR2009-012459-96-ES	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012459-96	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
35	EUCTR2009-011099-31-HU	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011099-31	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
36	EUCTR2010-021963-	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A8, Publikationstyp

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
	34-HU	search/search?query=eudract_number:2010-021963-34	trifft nicht zu
37	EUCTR2009-013690-18-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013690-18	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
38	EUCTR2011-000091-33-HU	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000091-33	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
39	EUCTR2011-000456-42-GB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
40	EUCTR2011-003299-36-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003299-36	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
41	EUCTR2010-021337-31-GB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021337-31	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
42	EUCTR2005-002446-19-ES	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002446-19	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
43	EUCTR2007-001044-44-BE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001044-44	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
44	EUCTR2008-004556-71-ES	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004556-71	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
45	EUCTR2008-004605-34-FR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004605-34	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
46	EUCTR2009-012782-63-FR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012782-63	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
47	EUCTR2009-013652-69-FR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013652-69	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
48	EUCTR2004-000488-83-FI	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000488-83	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
49	EUCTR2007-004720-20-GB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004720-20	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
50	EUCTR2010-023245-30-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023245-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
51	EUCTR2010-019584-10-ES	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019584-10	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
52	EUCTR2010-021734-59-GB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021734-59	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
53	EUCTR2008-007147-13-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007147-13	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
54	EUCTR2010-021715-17-GB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021715-17	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
55	EUCTR2007-005151-42-FR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005151-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
56	EUCTR2007-005508-42-FR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005508-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
57	EUCTR2008-000533-22-BE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000533-22	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
58	EUCTR2009-012613-	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A8, Publikationstyp

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
	21-NL	search/search?query=eudract_number:2009-012613-21	trifft nicht zu
59	EUCTR2008-008258-21-AT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008258-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
60	EUCTR2004-001718-15-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001718-15	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
61	EUCTR2008-002022-10-ES	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002022-10	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
62	EUCTR2011-006131-38-ES	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006131-38	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
63	EUCTR2010-018332-41-DK	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018332-41	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
64	EUCTR2007-004993-15-AT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004993-15	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
65	NCT00006164	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006164	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
66	NCT00008463	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00008463	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
67	NCT00015652	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00015652	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
68	NCT00018031	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00018031	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
69	NCT00051077	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00051077	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
70	NCT00055341	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00055341	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
71	NCT00059358	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00059358	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
72	NCT00062816	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00062816	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
73	NCT00122616	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00122616	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
74	NCT00143000	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00143000	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
75	NCT00154869	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00154869	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
76	NCT00215839	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00215839	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
77	NCT00221624	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00221624	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
78	NCT00221650	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00221650	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
79	NCT00248339	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00248339	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
80	NCT00255008	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00255008	A8, Publikationstyp

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
			trifft nicht zu
81	NCT00262483	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00262483	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
82	NCT00304551	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00304551	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
83	NCT00332176	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00332176	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
84	NCT00336479	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00336479	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
85	NCT00353418	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00353418	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
86	NCT00363259	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00363259	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
87	NCT00372385	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00372385	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
88	NCT00381953	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00381953	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
89	NCT00394277	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00394277	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
90	NCT00421434	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00421434	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
91	NCT00441584	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00441584	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
92	NCT00475176	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00475176	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
93	NCT00496912	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00496912	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
94	NCT00526448	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00526448	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
95	NCT00545233	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00545233	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
96	NCT00571714	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00571714	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
97	NCT00627926	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00627926	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
98	NCT00665353	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00665353	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
99	NCT00705263	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00705263	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
100	NCT00707772	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00707772	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
101	NCT00707850	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00707850	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
102	NCT00723879	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00723879	A8, Publikationstyp

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
			trifft nicht zu
103	NCT00724620	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00724620	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
104	NCT00736242	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00736242	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
105	NCT00743795	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00743795	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
106	NCT00780416	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00780416	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
107	NCT00780910	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00780910	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
108	NCT00781274	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00781274	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
109	NCT00814606	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00814606	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
110	NCT00830609	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00830609	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
111	NCT00834860	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00834860	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
112	NCT00856024	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00856024	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
113	NCT00882193	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00882193	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
114	NCT00911963	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00911963	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
115	NCT00948220	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00948220	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
116	NCT01001754	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01001754	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
117	NCT01006512	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01006512	A5, Studientypen nicht erfüllt
118	NCT01016912	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01016912	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
119	NCT01017575	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01017575	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
120	NCT01056172	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01056172	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
121	NCT01072695	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01072695	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
122	NCT01095445	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01095445	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
123	NCT01098097	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01098097	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
124	NCT01142700	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01142700	A8, Publikationstyp

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
			trifft nicht zu
125	NCT01195181	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01195181	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
126	NCT01265511	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01265511	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
127	NCT01371578	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01371578	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
128	NCT01380938	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01380938	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
129	NCT01415141	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01415141	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
130	NCT01440595	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01440595	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
131	NCT01441804	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01441804	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
132	NCT01592006	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01592006	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
133	NCT01596517	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01596517	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
134	NCT01639547	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01639547	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
135	NCT01653236	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01653236	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
136	NCT01684787	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01684787	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
137	NCT00402428	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00402428	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
138	NCT00411385	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00411385	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
139	NCT01718301	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01718301	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
140	NCT01731301	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01731301	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
141	EUCTR2006-005500-14-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005500-14	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
142	EUCTR2004-000558-22-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000558-22	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
143	EUCTR2004-001277-25-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001277-25	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
144	EUCTR2005-001207-19-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001207-19	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
145	EUCTR2008-004760-39-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004760-39	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
146	EUCTR2011-002715-	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A8, Publikationstyp

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
	28-GB	search/search?query=eudract_number:2011-002715-28	trifft nicht zu
147	NCT00919633	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00919633	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
148	NCT00983853	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00983853	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
149	NCT01314261	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01314261	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
150	EUCTR2009-011121-13-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011121-13	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
151	EUCTR2011-000944-43-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
152	NCT00851890	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00851890	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
153	EUCTR2006-000828-14-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000828-14	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
154	EUCTR2011-004150-26-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004150-26	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
155	EUCTR2010-019585-90-AT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019585-90	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
156	EUCTR2008-004864-38-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004864-38	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
157	EUCTR2010-020034-26-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020034-26	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
158	EUCTR2009-016560-36-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016560-36	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
159	EUCTR2004-004848-45-AT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004848-45	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
160	EUCTR2012-003754-84-HU	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003754-84	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
161	EUCTR2012-003738-18-HU	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003738-18	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
162	NCT01483742	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01483742	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
163	EUCTR2011-004885-14-GB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004885-14	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
164	NCT01433887	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01433887	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
165	EUCTR2011-004564-30-GB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004564-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
166	EUCTR2010-022568-11-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022568-11	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
167	EUCTR2012-002772-13-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002772-13	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
168	NCT00561353	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00561353	A8, Publikationstyp

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
			trifft nicht zu
169	NCT00863109	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00863109	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
170	NCT01641666	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01641666	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
171	EUCTR2010-022067-35-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022067-35	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
172	EUCTR2010-023952-10-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023952-10	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
173	EUCTR2011-006132-24-ES	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006132-24	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
174	EUCTR2011-000759-18-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000759-18	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
175	ACTRN12608000400369	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000400369.aspx	A5, Studientypen nicht erfüllt
176	EUCTR2012-004185-17-SE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004185-17	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
177	EUCTR2012-000070-28-HU	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000070-28	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
178	EUCTR2011-001345-32-PT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001345-32	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
179	EUCTR2012-000955-15-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000955-15	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
180	EUCTR2012-004138-41-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004138-41	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
181	EUCTR2012-002771-33-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002771-33	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
182	NCT00056862	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00056862	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
183	NCT00495391	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00495391	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
184	NCT00637923	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00637923	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
185	NCT00724451	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00724451	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
186	NCT00724464	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00724464	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
187	NCT00725205	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00725205	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
188	NCT01288209	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01288209	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
189	NCT01292239	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01292239	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
190	NCT01356160	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01356160	A8, Publikationstyp

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
			trifft nicht zu
191	NCT01366638	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01366638	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
192	NCT01466192	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01466192	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
193	NCT01468584	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01468584	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
194	NCT01797848	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01797848	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
195	EUCTR2007-005698-76-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005698-76	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
196	EUCTR2011-002748-28-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
197	EUCTR2011-005055-14-SE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005055-14	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
198	EUCTR2006-000504-17-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000504-17	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
199	EUCTR2006-006803-35-IT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006803-35	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
200	EUCTR2011-001323-21-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001323-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
201	EUCTR2011-002668-25-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002668-25	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
202	NCT00797745	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00797745	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
203	NCT00724230	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00724230	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
204	NCT00724295	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00724295	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
205	NCT01080222	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01080222	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
206	NCT01459913	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01459913	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
207	EUCTR2011-000945-19-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
208	EUCTR2011-000946-39-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
209	NCT00502788	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00502788	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
210	NCT01590225	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01590225	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
211	NCT01467479	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01467479	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
212	NCT01516918	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01516918	A8, Publikationstyp

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
			trifft nicht zu
213	NCT02112630	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02112630	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
214	NCT00039871	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00039871	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
215	NCT00104052	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00104052	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
216	NCT00811967	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00811967	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
217	NCT01467505	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01467505	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
218	NCT01704521	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01704521	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
219	EUCTR2009-013053-15-SE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013053-15	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
220	NCT00081770	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00081770	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
221	NCT00202839	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00202839	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
222	NCT00255034	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00255034	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
223	NCT00302081	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00302081	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
224	NCT00687219	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00687219	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
225	NCT00687544	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00687544	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
226	NCT00704522	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00704522	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
227	NCT00704717	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00704717	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
228	NCT00705107	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00705107	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
229	NCT00705666	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00705666	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
230	NCT00709059	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00709059	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
231	NCT00723632	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00723632	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
232	NCT00724373	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00724373	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
233	NCT00724854	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00724854	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
234	NCT00727259	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00727259	A8, Publikationstyp

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
			trifft nicht zu
235	NCT00727311	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00727311	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
236	NCT00800748	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00800748	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
237	NCT00845065	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00845065	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
238	NCT01263860	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01263860	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
239	NCT01492426	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01492426	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
240	NCT01528735	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01528735	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
241	NCT01888900	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01888900	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
242	NCT01890200	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01890200	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
243	NCT01890772	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01890772	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
244	EUCTR2010-021716-42-PT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021716-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
245	EUCTR2010-020911-35-CZ	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020911-35	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
246	EUCTR2012-003984-23-ES	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003984-23	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
247	JPRN-UMIN000000897	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
248	JPRN-UMIN000001034	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A5, Studientypen nicht erfüllt
249	JPRN-UMIN000001391	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
250	JPRN-UMIN000001605	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A5, Studientypen nicht erfüllt
251	JPRN-UMIN000002177	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
252	JPRN-UMIN000002580	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A5, Studientypen nicht erfüllt
253	JPRN-UMIN000003410	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A5, Studientypen nicht erfüllt
254	JPRN-UMIN000003721	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
255	JPRN-UMIN000003865	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
256	JPRN-UMIN000004947	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopu-

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
			lation nicht erfüllt
257	JPRN-UMIN000005502	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A5, Studientypen nicht erfüllt
258	JPRN-UMIN000006758	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
259	JPRN-UMIN000006952	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
260	JPRN-UMIN000007485	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A5, Studientypen nicht erfüllt
261	JPRN-UMIN000007704	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
262	JPRN-UMIN000012661	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A5, Studientypen nicht erfüllt
263	JPRN-UMIN000012666	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
264	JPRN-UMIN000012878	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
265	JPRN-UMIN000013069	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A5, Studientypen nicht erfüllt
266	JPRN-UMIN000013597	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
267	EUCTR2012-000638-21-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000638-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
268	EUCTR2009-018197-66-PT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018197-66	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
269	NCT00723892	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00723892	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
270	NCT01467492	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01467492	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
271	ISRCTN11801541	http://isrctn.org/ISRCTN11801541	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
272	ISRCTN27564683	http://isrctn.org/ISRCTN27564683	A5, Studientypen nicht erfüllt
273	EUCTR2008-004527-31-IE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004527-31	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
274	EUCTR2011-002714-37-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002714-37	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
275	EUCTR2011-004724-35-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004724-35	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
276	EUCTR2011-004810-41-AT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004810-41	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
277	NCT00910624	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00910624	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
278	NCT01390844	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01390844	A8, Publikationstyp

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
			trifft nicht zu
279	EUCTR2009-010590-20-BE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010590-20	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
280	EUCTR2011-005393-32-GB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005393-32	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
281	NCT00475072	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00475072	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
282	NCT00483938	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00483938	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
283	NCT00556504	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00556504	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
284	NCT00700401	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00700401	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
285	NCT00704756	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00704756	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
286	NCT00922779	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00922779	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
287	NCT01258101	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01258101	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
288	NCT01296971	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01296971	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
289	NCT01429792	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01429792	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
290	NCT01447420	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01447420	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
291	NCT01701063	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01701063	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
292	JPRN-UMIN000001033	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
293	NCT00078403	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00078403	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
294	NCT00728494	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00728494	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
295	NCT01336010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01336010	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
296	NCT02216045	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02216045	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
297	EUCTR2010-021628-84-BE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021628-84	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
298	EUCTR2012-004544-30-BE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004544-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
299	NCT00718172	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00718172	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
300	NCT00087568	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00087568	A8, Publikationstyp

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
			trifft nicht zu
301	NCT00087594	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00087594	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
302	NCT00087607	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00087607	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
303	NCT00087646	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00087646	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
304	NCT00940420	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00940420	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
305	NCT01057667	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01057667	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
306	NCT01185860	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01185860	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
307	NCT01579019	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01579019	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
308	NCT01749150	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01749150	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
309	NCT01903954	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01903954	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
310	NCT00323804	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00323804	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
311	NCT01425203	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01425203	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
312	NCT01544920	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01544920	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
313	NCT01725542	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01725542	A5, Studientypen nicht erfüllt
314	NCT01884402	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01884402	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
315	IRCT2013112915581N1	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=15581&number=1	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
316	JPRN-UMIN000004141	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
317	NCT00735969	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00735969	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
318	NCT01598090	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01598090	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
319	NCT01718158	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01718158	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
320	NCT01725529	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01725529	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
321	NCT01754974	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01754974	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
322	NCT02175966	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02175966	A8, Publikationstyp

#	TrialID	URL	Ausschlussgrund
			trifft nicht zu

Recherche für die PEG/RBV-Therapie - EU Clinical Trials Register

#	EudraCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
1	2007-001044-44	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001044-44	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
2	2011-002715-28	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002715-28	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
3	2011-003299-36	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003299-36	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
4	2008-000533-22	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000533-22	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
5	2011-001323-21	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001323-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
6	2009-013053-15	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013053-15	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
7	2011-002714-37	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002714-37	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
8	2011-004564-30	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004564-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
9	2011-000759-18	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000759-18	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
10	2012-003354-89	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003354-89	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
11	2010-019585-90	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019585-90	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
12	2012-002771-33	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002771-33	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
13	2011-004150-26	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004150-26	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
14	2004-000820-34	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000820-34	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
15	2007-007147-28	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007147-28	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
16	2007-005281-12	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005281-12	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
17	2009-010590-20	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010590-20	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
18	2008-000150-12	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000150-12	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
19	2005-	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A8, Publikationstyp

#	EudraCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
	001207-19	search/search?query=eudract_number:2005-001207-19	trifft nicht zu
20	2008-004556-71	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004556-71	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
21	2009-009214-40	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009214-40	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
22	2007-005707-18	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005707-18	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
23	2008-006772-30	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006772-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
24	2011-000091-33	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000091-33	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
25	2008-003538-11	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003538-11	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
26	2012-005525-75	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005525-75	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
27	2005-000127-42	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000127-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
28	2006-006529-25	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006529-25	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
29	2011-005762-38	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005762-38	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
30	2006-004946-17	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004946-17	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
31	2011-000416-25	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000416-25	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
32	2011-006131-38	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006131-38	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
33	2011-000836-27	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000836-27	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
34	2013-003858-25	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003858-25	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
35	2011-003559-21	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003559-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
36	2008-000660-17	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000660-17	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
37	2004-001277-25	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001277-25	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
38	2012-004544-30	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004544-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
39	2005-003932-23	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003932-23	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
40	2010-019378-34	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019378-34	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	EudraCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
41	2008-007649-30	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007649-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
42	2012-003280-22	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003280-22	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
43	2009-011099-31	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011099-31	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
44	2010-022408-28	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022408-28	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
45	2012-003387-43	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
46	2005-005650-41	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005650-41	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
47	2007-000292-42	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000292-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
48	2009-011182-86	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011182-86	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
49	2009-013652-69	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013652-69	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
50	2006-000524-14	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000524-14	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
51	2005-000867-24	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000867-24	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
52	2006-005940-99	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005940-99	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
53	2005-000203-34	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000203-34	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
54	2013-004043-23	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004043-23	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
55	2010-020146-10	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020146-10	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
56	2011-006132-24	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006132-24	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
57	2005-003648-70	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003648-70	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
58	2011-001256-10	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001256-10	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
59	2012-000523-40	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000523-40	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
60	2004-000907-16	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000907-16	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
61	2011-005636-26	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005636-26	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
62	2005-	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A8, Publikationstyp

#	EudraCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
	001192-34	search/search?query=eudract_number:2005-001192-34	trifft nicht zu
63	2006-001243-55	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001243-55	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
64	2013-002991-42	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002991-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
65	2007-000814-35	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000814-35	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
66	2009-009438-34	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009438-34	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
67	2004-004948-45	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004948-45	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
68	2005-004699-19	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004699-19	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
69	2007-001122-27	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001122-27	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
70	2010-020659-30	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020659-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
71	2011-002781-21	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002781-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
72	2004-000773-60	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000773-60	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
73	2012-000326-22	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000326-22	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
74	2008-000328-16	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000328-16	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
75	2012-003984-23	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003984-23	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
76	2005-002202-28	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002202-28	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
77	2012-004442-15	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004442-15	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
78	2005-004531-22	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004531-22	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
79	2006-000504-17	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000504-17	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
80	2012-005591-33	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005591-33	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
81	2007-003544-30	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003544-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
82	2005-002937-11	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002937-11	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
83	2010-021174-11	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021174-11	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	EudraCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
84	2010-021628-84	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021628-84	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
85	2008-008258-21	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008258-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
86	2011-002459-33	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002459-33	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
87	2006-000828-14	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000828-14	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
88	2007-004720-20	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004720-20	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
89	2008-000149-72	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000149-72	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
90	2006-004665-33	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004665-33	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
91	2007-002920-14	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002920-14	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
92	2007-005508-42	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005508-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
93	2012-003333-42	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003333-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
94	2011-004724-35	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004724-35	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
95	2011-004653-31	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004653-31	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
96	2008-007995-81	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007995-81	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
97	2008-007147-13	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007147-13	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
98	2006-005123-42	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005123-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
99	2010-020033-14	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020033-14	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
100	2011-002668-25	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002668-25	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
101	2007-005151-42	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005151-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
102	2012-002772-13	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002772-13	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
103	2009-012613-21	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012613-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
104	2007-007075-16	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007075-16	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
105	2004-	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A8, Publikationstyp

#	EudraCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
	001220-20	search/search?query=eudract_number:2004-001220-20	trifft nicht zu
106	2009-012782-63	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012782-63	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
107	2006-005500-14	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005500-14	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
108	2010-020034-26	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020034-26	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
109	2009-012000-10	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012000-10	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
110	2010-024557-36	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024557-36	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
111	2010-019584-10	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019584-10	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
112	2010-022092-65	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022092-65	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
113	2008-003836-39	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003836-39	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
114	2005-005161-11	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005161-11	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
115	2008-004864-38	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004864-38	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
116	2008-001283-37	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001283-37	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
117	2012-000955-15	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000955-15	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
118	2010-022867-37	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022867-37	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
119	2006-002543-92	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002543-92	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
120	2010-022568-11	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022568-11	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
121	2009-010806-12	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010806-12	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
122	2010-024260-17	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024260-17	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
123	2011-005393-32	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005393-32	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
124	2008-004605-34	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004605-34	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
125	2005-005507-41	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005507-41	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
126	2004-000488-83	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000488-83	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	EudraCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
127	2010-018332-41	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018332-41	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
128	2009-018146-38	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018146-38	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
129	2010-021963-34	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021963-34	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
130	2006-000757-21	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000757-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
131	2005-001264-31	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001264-31	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
132	2010-023952-10	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023952-10	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
133	2010-021715-17	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021715-17	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
134	2011-005409-65	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005409-65	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
135	2005-002452-17	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002452-17	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
136	2005-002446-19	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002446-19	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
137	2009-011121-13	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011121-13	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
138	2008-002039-34	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002039-34	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
139	2010-020911-35	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020911-35	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
140	2007-005698-76	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005698-76	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
141	2011-004695-11	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004695-11	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
142	2010-021716-42	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021716-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
143	2010-023669-23	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023669-23	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
144	2010-020371-22	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020371-22	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
145	2007-003289-16	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003289-16	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
146	2010-021337-31	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021337-31	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
147	2011-004129-28	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004129-28	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
148	2011-	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A8, Publikationstyp

#	EudraCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
	000141-20	search/search?query=eudract_number:2011-000141-20	trifft nicht zu
149	2014-000824-12	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000824-12	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
150	2011-003067-30	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003067-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
151	2012-002019-25	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002019-25	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
152	2009-009608-38	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009608-38	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
153	2010-023245-30	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023245-30	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
154	2009-016560-36	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016560-36	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
155	2008-000706-36	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000706-36	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
156	2011-004885-14	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004885-14	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
157	2011-000456-42	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
158	2011-002748-28	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
159	2011-000944-43	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
160	2010-021113-23	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021113-23	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
161	2004-000558-22	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000558-22	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
162	2010-023498-20	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023498-20	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
163	2010-021734-59	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021734-59	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
164	2011-001180-53	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001180-53	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
165	2010-022067-35	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022067-35	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
166	2006-000358-38	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000358-38	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
167	2012-004138-41	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004138-41	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
168	2010-024336-42	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024336-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
169	2008-000859-10	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000859-10	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	EudraCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
170	2005-003876-39	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003876-39	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
171	2012-004185-17	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004185-17	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
172	2012-002035-29	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002035-29	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
173	2005-003853-29	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003853-29	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
174	2004-001718-15	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001718-15	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
175	2012-002555-42	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002555-42	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
176	2012-003535-27	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003535-27	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
177	2010-022455-31	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022455-31	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
178	2012-003508-11	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003508-11	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
179	2012-000638-21	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000638-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
180	2006-006604-11	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006604-11	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
181	2006-005996-17	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005996-17	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
182	2009-012459-96	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012459-96	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
183	2012-003088-23	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003088-23	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
184	2012-004905-29	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004905-29	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
185	2010-018295-24	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018295-24	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
186	2012-000571-16	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000571-16	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
187	2006-003396-13	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003396-13	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
188	2008-002022-10	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002022-10	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
189	2004-000408-41	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000408-41	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
190	2011-003593-85	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003593-85	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
191	2006-	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A8, Publikationstyp

#	EudraCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
	006803-35	search/search?query=eudract_number:2006-006803-35	trifft nicht zu
192	2005-005506-23	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005506-23	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
193	2009-009995-11	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009995-11	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
194	2008-006453-40	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006453-40	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
195	2012-003754-84	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003754-84	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
196	2007-000279-40	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000279-40	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
197	2011-005055-14	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005055-14	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
198	2012-004154-28	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004154-28	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
199	2009-012579-90	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012579-90	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
200	2011-004237-14	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004237-14	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
201	2011-000946-39	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
202	2011-004810-41	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004810-41	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
203	2004-004848-45	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004848-45	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
204	2011-000945-19	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
205	2007-004993-15	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004993-15	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
206	2012-003463-22	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003463-22	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
207	2012-003738-18	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003738-18	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
208	2011-005740-95	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005740-95	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
209	2006-000935-86	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000935-86	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
210	2006-002703-13	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002703-13	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
211	2011-001071-40	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001071-40	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
212	2008-004760-39	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004760-39	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	EudraCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
213	2009-010149-29	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010149-29	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
214	2011-001345-32	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001345-32	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
215	2006-003409-18	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003409-18	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
216	2011-002793-23	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002793-23	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
217	2006-006588-21	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006588-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
218	2011-002911-27	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002911-27	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
219	2010-018361-33	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018361-33	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
220	2009-015121-37	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015121-37	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
221	2012-003534-17	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003534-17	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
222	2011-005422-21	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005422-21	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
223	2009-018197-66	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018197-66	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
224	2012-003687-52	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003687-52	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
225	2011-004394-90	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004394-90	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
226	2008-004527-31	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004527-31	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
227	2006-006042-33	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006042-33	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
228	2012-005522-29	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005522-29	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
229	2009-013442-86	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013442-86	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
230	2007-005385-12	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005385-12	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
231	2007-001130-13	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001130-13	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
232	2011-004097-29	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004097-29	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
233	2012-000070-28	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000070-28	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
234	2006-	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A8, Publikationstyp

#	EudraCT Nummer	URL	Ausschlussgrund
	002704-34	search/search?query=eudract_number:2006-002704-34	trifft nicht zu
235	2011-004928-35	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004928-35	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
236	2009-013690-18	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013690-18	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
237	2011-005446-35	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005446-35	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
238	2006-005554-74	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005554-74	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
239	2007-002743-24	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002743-24	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
240	2010-020444-36	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020444-36	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
241	2011-005293-31	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005293-31	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
242	2009-011786-80	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011786-80	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

Recherche für die PEG/RBV-Therapie - PharmNet.Bund

#	EudraCT Nummer	Titel der Studien	Ausschlussgrund
1	2004-001718-15	An open-label, multicenter protocol providing pegylated interferon alfa-2a (PEGASYS) as monotherapy or in combination with ribavirin (COPEGUS) for patients with chronic hepatitis C who have participated in previous Roche or Roche partner protocols.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
2	2005-003648-70	Randomised, double-blinded phase IIb study to optimise antiviral therapy response of a standard therapy consisting of peginterferon-alfa-2a and ribavirin plus the additional use of bezafibrat 400 mg/d in untreated patients with chronic hepatitis C typ 1.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
3	2006-000358-38	Individually adapted therapy duration from 24 to 72 weeks for the treatment of patients with a chronic hepatitis C genotype 1 infection with Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin in dependence of the initial concentration and the initial decline of the HCV RNA	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
4	2006-000504-17	Konsequente Aderlass- und Peginterferon alfa-2a - Ribavirin-Standardtherapie im Vergleich zu einer Peginterferon alfa-2a-Ribavirin-Standardtherapie bei naiven Patienten mit HCV Genotyp 1 und Ferritin > 200 µg/l	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
5	2006-000828-14	A Phase 2 Study of VX-950 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®), With and Without Ribavirin (Copegus®) in Subjects with Hepatitis C	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
6	2006-002543-92	A Safety and Efficacy Study of SCH 503034 in Previously	A8, Publikationstyp

#	EudraCT Nummer	Titel der Studien	Ausschlussgrund
		Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Infected With Genotype 1	trifft nicht zu
7	2006-002703-13	A Phase 3, Randomized, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Albumin Interferon Alfa-2b (alb-IFN) in Combination with Ribavirin Compared with Peginterferon Alfa-2a (PEGASYS or PEG-IFNalpha2a) in Combination with Ribavirin in Interferon Alfa Naïve Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1. ACHIEVE -1	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
8	2006-002704-34	A Phase 3, Randomized, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Albumin Interferon Alfa-2b(alb-IFN) in Combination with Ribavirin Compared with Peginterferon Alfa-2a (PEGASYS or PEG-IFNalpha2a) in Combination with Ribavirin in Interferon Alfa Naïve Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 2 or 3. ACHIEVE-2/3	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
9	2006-004665-33	A Phase 2 Study of Telaprevir (VX-950) in Combination with Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®), and Ribavirin (Copegus®) in Subjects with Genotype 1 Hepatitis C Who Have Not Achieved Sustained Viral Response with a Prior Course of Interferon Based Therapy	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
10	2006-004946-17	ENABLE 1 (Eltrombopag to INitiate and Maintain Interferon Antiviral Treatment to Benefit Subjects with Hepatitis C related Liver Disease)Randomised, placebo-controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of eltrombopag in thrombocytopenic subjects with hepatitis C virus (HCV) infection who are otherwise eligible to initiate antiviral therapy (peginterferon alfa-2a plus ribavirin)	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
11	2006-006604-11	A Phase II, Randomized, Double-Blinded, Multicenter, Dose Finding Study Evaluating the Efficacy and Safety of the HCV Polymerase Inhibitor Prodrug (RO4588161) when given in combination with Pegasys® and Copegus® versus the currently approved combination of Pegasys® and Copegus® in Treatment-Naïve Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
12	2007-001044-44	A Phase IIa randomized, open-label study of telaprevir (VX-950) administered every 12 or every 8 hours in combination with either Peg-IFN alfa2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or Peg-IFN alfa2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment naïve subjects with chronic genytype 1 hepatitis C infection.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
13	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 or without peginterferon alpha-2a and ribavirin.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
14	2007-004720-20	A Phase 3 Study of 2 Dose Regimens of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
15	2007-004993-15	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study Examining	A8, Publikationstyp

#	EudraCT Nummer	Titel der Studien	Ausschlussgrund
		the Effects of 24 Versus 48 Weeks of Combination Therapy with PEGASYS® (Peginterferon alfa-2a 40KD) plus COPEGUS® (Ribavirin) on Sustained Virological Response in Patients with Chronic Hepatitis C, Genotype 2 or 3 who do not Achieve a Rapid Viral Response	trifft nicht zu
16	2007-005151-42	A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
17	2007-005508-42	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
18	2008-000149-72	A Phase II Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-7009 Administered Concomitantly With Pegylated Interferon and Ribavirin for 28 Days in Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C Infection.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
19	2008-000150-12	A Phase II Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of 4 Different Regimens of MK-7009 When Administered Concomitantly with Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment- Experienced Patients with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
20	2008-000533-22	A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III trial of 2 regimens of telaprevir (with and without delayed start) combined with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) in subjects with chronic genotype 1 hepatitis C infection who failed prior pegylated interferon plus ribavirin treatment.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
21	2008-002022-10	An open-label, multicenter protocol providing pegylated interferon alfa-2a (PEGASYS) as monotherapy or in combination with ribavirin (COPEGUS) for patients with chronic hepatitis C who have participated in previous Roche or Roche partner protocols.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
22	2008-002039-34	An open-label, randomized, multicenter, active-controlled, dose-ranging study to evaluate the safety and efficacy of albinterferon alfa-2b administered every 4 weeks plus ribavirin in interferon alfa-naïve patients with genotype 2/3 chronic hepatitis C	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
23	2008-004527-31	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing 24 or 48 Weeks of GS-9190, in Combination with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin, to 48 Weeks of Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for the Treatment of Genotype-1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
24	2008-004556-71	A Single-Arm Study to Provide Boceprevir Treatment in Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Deemed Nonresponders to Peginterferon/Ribavirin in Previous Schering-Plough Boceprevir Studies.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
25	2008-004605-34	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II study on the efficacy and	A8, Publikationstyp

#	EudraCT Nummer	Titel der Studien	Ausschlussgrund
		safety of Debio 025 combined with peg-IFNalpha2a and ribavirin in treatment naïve chronic hepatitis C genotype 1 patients	trifft nicht zu
26	2008-004760-39	A phase 3 safety and efficacy study of boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
27	2008-004864-38	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
28	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 peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C-infected subjects.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
29	2008-007649-30	SELECT-2: Phase 2B, Partially Blinded, Randomized Study In Treatment Naïve Subjects With HCV Genotype 1 To Compare The Efficacy, Safety, And Tolerability Of Three Doses of Locteron(TM) Plus Ribavirin Given Bi-weekly In Comparison With PEG-Intron(TM) Plus Ribavirin Given Weekly	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
30	2008-007995-81	A Phase 2a, 2-Part, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa 2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects who Have Chronic HCV-1/HIV-1 Co-Infection and are Treatment-Naïve for Hepatitis C	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
31	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 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.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
32	2009-011121-13	A phase II randomized, multicenter, open-label study of TG4040 (MVA-HCV) in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin versus pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic genotype 1 hepatitis C.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
33	2009-011786-80	Randomized, Controlled Phase 2a/b Study of the Efficacy and Safety of PEG-rIL-29 Administered in Combination with Ribavirin to Treatment-Naïve Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
34	2009-012000-10	A Phase II Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-7009 When Administered Concomitantly with Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
35	2009-012613-21	An open-label, single-arm, roll-over trial of telaprevir in combination with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys®)	A8, Publikationstyp

#	EudraCT Nummer	Titel der Studien	Ausschlussgrund
		and ribavirin (Copegus®) for subjects from the control group of the VX-950-TiDP24-C216 trial who failed therapy for virologic reasons	trifft nicht zu
36	2009-012782-63	Boceprevir and Peginterferon/Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Treatment-Naïve Subjects: A Comparison of Erythropoietin Versus Ribavirin Dose Reduction for the Management of Anemia	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
37	2009-013053-15	A Phase II Open Label Study of MK-7009 Administered Concomitantly with Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin to Patients with Chronic Hepatitis C Infection After Participation in Other MK-7009 Clinical Trials	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
38	2009-013652-69	A Phase 2a/2b study of BMS-650032 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naïve Subjects with Genotypes 1 and 4 Chronic Hepatitis C Infection. Revised Protocol 05, incorporating Protocol Amendments 03, 05, 06, 07 and 08.+ Pharmacogenetics Blood Sample Protocol Amendment 01 (v2.0, Dated 12-Nov-2009).	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
39	2009-013690-18	A Phase 2, Randomized, Open-Label trial of GS-9256 plus GS-9190 alone and in combination with Ribavirin for 28 days in Treatment Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
40	2009-016560-36	A long-term monitoring study to evaluate the persistence of direct acting antiviral (DAA) treatment-resistant mutations or the durability of sustained virological response (SVR) in patients treated with DAA-containing regimens for chronic hepatitis C infection (CHC)	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
41	2010-019585-90	A Randomized, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Sustained Virologic Response of the HCV Protease Inhibitor Danoprevir Boosted with Low Dose Ritonavir (Danoprevir/r) and Copegus®, in Combination with the HCV Polymerase Inhibitor Prodrug RO5024048 and/or Pegasys® in Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients Who Failed with a Previous Course of Peginterferon alfa plus Ribavirin Combination Therapy	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
42	2010-020034-26	A multicenter, randomized, open label, parallel-group phase IIB study on the efficacy and safety of oral regimens of DEB025 alone or in combination with ribavirin versus Standard of Care (peg-IFN alpha-2a plus ribavirin) in treatment-naïve hepatitis C genotype 2 and 3 patients	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
43	2010-020911-35	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating 16 and 24 Weeks of Response Guided Therapy With GS-9190, GS-9256, Ribavirin (Copegus®) and Peginterferon Alfa 2a (Pegasys®) in Treatment Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
44	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 alpha-2a (Pegasys®) and ribavirin	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	EudraCT Nummer	Titel der Studien	Ausschlussgrund
		(Copegus®) or peginterferon alpha-2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects.	
45	2010-021628-84	A randomized, open-label, Phase 3 study of telaprevir administered twice daily or every 8 hours in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
46	2010-021715-17	A phase III, randomised, double-blind and placebo controlled study of once daily BI 201335, 240 mg for 12 or 24 weeks in combination with pegylated interferon-alpha and ribavirin in patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection who failed a prior PegIFN/RBV treatment	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
47	2010-021716-42	A phase III, randomised, double-blind and placebo-controlled study of once daily BI 201335 120 mg for 12 or 24 weeks or BI 201335 240 mg for 12 weeks in combination with pegylated interferon-alpha and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
48	2010-021734-59	Safety and Efficacy of 120 mg and 240 mg BI 201335 once daily in combination with pegylated interferon alpha 2a and ribavirin for treatment of chronic Hepatitis C (HCV) genotype 1 infection in HIV/HCV-co-infected patients. A multinational, randomised, parallel group, open-label trial. Sicherheit und Wirksamkeit von einmal täglich 120 mg und 240 mg BI 201335 in Kombination mit pegyliertem Interferon-alpha 2a und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (HCV) Infektion vom Genotyp 1 bei Patienten mit einer HIV/HCV Koinfektion. Eine multinationale, randomisierte offene Studie mit parallelen Gruppen.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
49	2010-022067-35	INFORM-SVR: A Randomized, Multi-Center Study of Interferon-Free Treatment with a Combination of a Polymerase Inhibitor (RO5024048) and a Ritonavir boosted HCV ProteaseInhibitor (RO5190591/r, DNV/r) with or without Copegus® in Interferon Naïve HCV Genotype 1 Infected Patients and with Copegus® in Interferon Ineligible and Interferon Intolerant HCVGenotype 1b and Genotype 4 Infected Patients	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
50	2010-022568-11	A Phase 2B, randomized study to evaluate the safety and efficacy of Pegylated Interferon Lambda (BMS- 914143) administered with Ribavirin plus a single direct antiviral agent (BMS-790052 or BMS-650032) versus Pegasys administered with Ribavirin (Part A) and of Pegylated Interferon Lambda (BMS-914143) administered with or without Ribavirin plus 2 direct antiviral agents (BMS 790052 and BMS-650032) (Part B) in chronic hepatitis C genotype-1 treatment naïve subjects Revised Protocol Number: 02 Incorporates Administrative Letter 01, Amendment(s) 03 and 06	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
51	2010-022867-37	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of DEB025/Alisporivir in combination with peg-IFNalpha2a and ribavirin in hepatitis C genotype	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	EudraCT Nummer	Titel der Studien	Ausschlussgrund
		1 treatment-naïve	
52	2010-024557-36	A phase IV open-label multicentre, international trial of response guided treatment with directly observed pegylated interferon alfa 2b and self-administered ribavirin for patients with chronic HCV genotype 2 or 3 infection and ongoing injection drug use.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
53	2011-000141-20	A phase III, open-label study of once daily BI 201335 240 mg for 24 weeks in combination with pegylated interferon-alpha (PegIFN) and ribavirin (RBV) in patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection who failed a prior PegIFN / RBV treatment	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
54	2011-000456-42	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Response Guided Therapy with GS 5885 Alone or in Combination with GS-9451 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
55	2011-000759-18	A Randomized, Active-Controlled Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon alfa-2b and Ribavirin in Treatment-Naïve and Prior Treatment Failure to Pegylated Interferon and Ribavirin Patients with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
56	2011-000944-43	A Phase 2 Randomized, Open-Label Study of GS-5885 Administered Concomitantly with GS-9451, Tego buvir and Ribavirin (RBV) to Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
57	2011-000945-19	A Long Term Follow-up Registry for Subjects Who Achieve a Sustained Virologic Response to Treatment in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
58	2011-000946-39	A Long Term Follow-up Registry Study of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
59	2011-001323-21	A Phase 3b Study of 2 Treatment Durations of Telaprevir, Peg-IFN (Pegasys®), and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naïve and Prior Relapser Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C and IL28B CC Genotype	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
60	2011-001345-32	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/ribavirin in Chronic HCV Genotype 1 IL28B CC Subjects	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
61	2011-002668-25	An Open-Label, Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects Coinfected With Genotype 1 Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1(HCV/HIV-1)	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
62	2011-002714-37	A Study of RO5024048 in Combination With Boceprevir,	A8, Publikationstyp

#	EudraCT Nummer	Titel der Studien	Ausschlussgrund
		Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 who were prior null responders to Pegylated Interferon/Ribavirin Treatment	trifft nicht zu
63	2011-002715-28	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE OF THE HCV POLYMERASE INHIBITOR PRODRUG RO5024048 IN COMBINATION WITH TELAPREVIR AND PEGASYS®/COPEGUS® IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C GENOTYPE 1 VIRUS INFECTION WHO WERE PRIOR NULL RESPONDERS TO TREATMENT WITH PEGYLATED INTERFERON/RIBAVIRIN	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
64	2011-002748-28	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tego buvir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tego buvir or RBV in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
65	2011-004150-26	A Multicenter, Open-Label, Phase 2b Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Quadruple Therapy (VX-222, Telaprevir, Peginterferon-Alfa-2 and Ribavirin) in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C With Compensated Cirrhosis	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
66	2011-004564-30	A Two-Part, Open-Label, Single-Arm Phase 1/2 Study of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Telaprevir in Combination With Peginterferon alfa-2b and Ribavirin in Pediatric Subjects Aged 3 to 17 Infected With Genotype 1 Hepatitis C Virus	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
67	2011-004653-31	A multicenter, single-arm trial evaluating the safety and efficacy of DEB025/Alisporivir in combination with pegylated interferon-alpha2a and ribavirin (peg-IFNalpha2a/RBV) in protease inhibitor treatment failure patients with chronic hepatitis C genotype 1	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
68	2011-004724-35	Open-Label, Phase 3b Study To Determine Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated-Interferon-alfa-2a and Ribavirin in Hepatitis C Genotype 1 Infected, Stable Liver Transplant Subjects	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
69	2011-005393-32	An Open-Label Study to Evaluate the Safety, Antiviral Activity and Pharmacokinetics of Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Treatment in Combination with Peginterferon alpha-2a and Ribavirin (pegIFN/RBV) in Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infected Subjects Who Have Experienced Virologic Failure in a Previous AbbVie or Abbott DAA Combination Study	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
70	2011-005409-65	A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir in Combination with Peginterferon Lambda-1a and Ribavirin (RBV) or Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a and RBV in Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1b who are Treatment Naïve or Prior Relapsers to Alfa/RBV Therapy (The STRUCTURE Study) Revised Protocol 03, incorporat-	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	EudraCT Nummer	Titel der Studien	Ausschlussgrund
		ing Amendment 09 (version 1.0, dated 09-Jul-2013)+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0, dated 21-Jun-12)	
71	2011-005422-21	A Phase 3, Open-Label Study with Asunaprevir and Daclatasvir Plus Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) (P/R) (QUAD) for Subjects Who Are Null or Partial Responders to Peginterferon Alfa 2a or 2b Plus Ribavirin with Chronic Hepatitis C Genotypes 1 or 4 Infection+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0, dated 13-Mar-12)Revised Protocol 02 incorporating Protocol Amendment 03	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
72	2011-005446-35	A Phase 3 Study with Asunaprevir and Daclatasvir (DUAL) for Null or Partial Responders to Peginterferon Alfa and Ribavirin (P/R), Intolerant or Ineligible to P/R Subjects and Treatment- Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1b InfectionRevised Protocol Number 03, Incorporates amendment 04 dated 14-Jun-2013	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
73	2012-000070-28	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	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
74	2012-000638-21	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Combination Treatment of Stribdovir, Danoprevir, Ritonavir, and Copegus® with or without Mericitabine in Treatment Naïve HCV Genotype 1-Infected Patients	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
75	2012-003354-89	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 +/-Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
76	2012-004185-17	A multicenter, open-label, randomized, 3-arm, phase II profiling trial of pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of DEB025/Alisporivir in combination with ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 2 and 3 treatment naïve patients	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
77	2012-004544-30	A phase III, randomised, open label, active controlled study of aninterferon-free regimen of BI 207127 in combination with Faldaprevirand compared to Telaprevir in combination with pegylatedinterferon a and ribavirin in treatment-naive patients with chronicgenotype 1b Hepatitis C Virus infection.	A8, Publikationstyp trifft nicht zu
78	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 Chronic Genotype 1 or Genotype	A8, Publikationstyp trifft nicht zu

#	EudraCT Nummer	Titel der Studien	Ausschlussgrund
		4 HCV Infection	

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 4-23 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 4-23 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Siehe Abschnitt hinter Anhang 4-G.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Siehe folgender Abschnitt.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	651
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	654
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	885

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 5-1 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ION-1 (GS-US-337-0102)	655
Tabelle 5-2 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ION-2 (GS-US-337-0109)	663
Tabelle 5-3 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ION-3 (GS-US-337-0108)	670
Tabelle 5-4 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LONESTAR	678
Tabelle 5-5 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELECTRON-2	685
Tabelle 5-6 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Studie ELECTRON-1, Part 6	691
Tabelle 5-7 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ERADICATE	697
Tabelle 5-8 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JAPAN GS-US-337-0113	702
Tabelle 5-9 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-337-0121	713
Tabelle 5-10 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SOLAR-1 GS-US-337- 0123	718
Tabelle 5-11 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADVANCE VX07-950- 108	726
Tabelle 5-12 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATTAIN	734
Tabelle 5-13 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bronowicki 2014	742
Tabelle 5-14 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COMMAND-1	748
Tabelle 5-15 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Flamm 2013	755
Tabelle 5-16 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ILLUMINATE VX08- 950-111	760
Tabelle 5-17 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JUMP-C	772
Tabelle 5-18 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Laguno 2004	778
Tabelle 5-19 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Laguno 2009	783
Tabelle 5-20 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Manns 2014	786
Tabelle 5-21 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Marcellin 2011 VX-950- TIDP24-C208	793
Tabelle 5-22 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OPTIMIZE	801
Tabelle 5-23 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROPEL	807
Tabelle 5-24 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUEST-1	813
Tabelle 5-25 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUEST-2	819
Tabelle 5-26 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REALIZE VX-950- TiDP24-C216	825
Tabelle 5-27 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RESPOND-2 (P05101)...	835
Tabelle 5-28 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rodriguez-Torres 2012...	852
Tabelle 5-29 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRINT-1	856

Tabelle 5-30 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRINT-2 P05216.....	864
Tabelle 5-31 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sulkowski 2013a	873
Tabelle 5-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sulkowski 2013b	879
Tabelle 6-1 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ION-1 (GS-US-337-0102)	886
Tabelle 6-2 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ION-2 (GS-US-337-0109)	892
Tabelle 6-3 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ION-3 (GS-US-337-0108)	898
Tabelle 6-4 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LONESTAR (GS-US-337-0118).....	904
Tabelle 6-5 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELECTRON-2 (GS-US-337-0122).....	911
Tabelle 6-6 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELECTRON (Part 6).....	917
Tabelle 6-7 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ERADICATE	922
Tabelle 6-8 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JAPAN (GS-US_337-0113).....	928
Tabelle 6-9 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-337-0121	934
Tabelle 6-10 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SOLAR-1 (GS-US-337-0123)	939
Tabelle 6-11 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADVANCE	945
Tabelle 6-12 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATTAIN	950
Tabelle 6-13 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bronowicki 2014	955
Tabelle 6-14 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COMMAND-1	962
Tabelle 6-15 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Flamm 2013.....	968
Tabelle 6-16 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ILLUMINATE VX08-950-111	974
Tabelle 6-17 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JUMP-C.....	979
Tabelle 6-18 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Laguno 2004.....	985
Tabelle 6-19 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Laguno 2009.....	990

Tabelle 6–20 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Manns 2014	995
Tabelle 6–21 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Marcellin 2011	1001
Tabelle 6–22 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OPTIMIZE	1004
Tabelle 6–23 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROPEL	1010
Tabelle 6–24 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie QUEST-1	1015
Tabelle 6–25 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie QUEST-2	1020
Tabelle 6–26 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REALIZE VX-950-TiDP24-C216	1025
Tabelle 6–27 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RESPOND-2	1031
Tabelle 6–28 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rodriguez-Torres 2012	1038
Tabelle 6–29 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRINT-1	1044
Tabelle 6–30 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRINT-2	1049
Tabelle 6–31 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Sulkowski 2013a	1055
Tabelle 6–32 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Sulkowski 2013b	1061

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-23 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 4-23 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 5-1 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ION-1 (GS-US-337-0102)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der antiviralen Wirksamkeit einer Behandlung mit SOF/LDV in einer fixed-dose-Kombination(FDC)-Tablette über 12 oder 24 Wochen jeweils entweder mit oder ohne gleichzeitige Gabe von RBV gemessen als Anteil Patienten mit SVR12 sowie der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungsregime. Es handelt sich um HCV-therapienaive Patienten mit CHC vom Genotyp 1. Die vier primären statistischen Hypothesen wurden aufgestellt, dass die SVR12-Raten in jedem der vier Behandlungsarme höher sind als die adjustierte historische SVR-Rate von 60% (basierend auf den Studien ADVANCE und SPRINT2 adjustiert auf Zirrhose-Anteil von 20% und angepasst an verbessertes Sicherheitsprofil und kürzere Therapiedauer). H₀: P_{G1} = 60% H₁: P_{G1} ≠ 60% und H₀: P_{G2} = 60% H₁: P_{G2} ≠ 60% und H₀: P_{G3} = 60% H₁: P_{G3} ≠ 60% und H₀: P_{G4} = 60% H₁: P_{G4} ≠ 60%
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, multizentrische Studie der Phase III Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 in die 4 Behandlungsgruppen stratifiziert nach dem Genotyp (1a, 1b oder gemischt 1a/1b) und nach Vorliegen/Nicht-Vorliegen einer Zirrhose: SOF/LDV-12-Wochen-Gruppe (Gruppe 1) SOF/LDV+RBV-12-Wochen-Gruppe (Gruppe 2) SOF/LDV-24-Wochen-Gruppe (Gruppe 3) SOF/LDV+RBV-24-Wochen-Gruppe (Gruppe 4)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Statistical analysis plan Amendment1, 18.09.2013:</u> Änderung der Definition der FAS, um alle Patienten unabhängig vom Genotyp einzuschließen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Begründung: Patienten ohne eine Bestimmung des Genotyps, wie im Protokoll vorgesehen durch das Zentrallabor, sollten in die Wirksamkeitsanalyse eingehen. Änderung des Zeitpunktes der Durchführung der primären Wirksamkeitsanalyse. Begründung: Vereinbarung mit der FDA aufgrund des Typ-C-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Meetings vom 03.06.2013 Zusätzliche Auflistung der Anamnese, der vorherigen und begleitenden Medikation bei Patienten mit mindestens einem Ereignis Grad 3 oder 4 einer Laborwertabweichung des Glucosespiegels. Zusätzliche Auflistung der UE bei Patienten mit mindestens einem Ereignis Grad 3 oder 4 einer Laborwertabweichung der Lipasemessung. Begründung: Bereitstellen von mehr Details und zur Schaffung von Klarheit..
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b</u> : • Alter: ≥ 18 Jahre • BMI: ≥ 18 kg/qm • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1a, 1b oder gemischt 1a/1b • Zirrhose-Status: vorliegende Diagnose des Zirrhosestatus (max. 20% der Population mit Zirrhose) • Viruslast: HCV-RNA $\geq 10^4$ IU/mL • Vorbehandlung: therapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c</u> : • Lebererkrankungen anderer Ursache als Hepatitis C Infektion • Hepatitis B Infektion • HIV Infektion
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizenterstudie mit 100 Studienzentren: 62 in USA, 10 in Deutschland, 7 in Frankreich, / in UK, 6 in Spanien, 8 in Italien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	SOF/LDV-24-Wochen-Gruppe (Gruppe 1): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 24 Wochen, SOF/LDV+RBV-24-Wochen-Gruppe (Gruppe 2): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg plus RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 24 Wochen, SOF/LDV-12-Wochen-Gruppe (Gruppe 3): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 12 Wochen, SOF/LDV+RBV-12-Wochen-Gruppe (Gruppe 4): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg plus RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 12 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte: - Anteil der Patienten mit SVR12 zur Bestimmung der antiviralen Wirksamkeit der Fixkombination SOF/LDV mit oder ohne RBV - Umfassende Safety-Daten zur Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungsregime Sekundäre Endpunkte: - Anteil der Patienten mit SVR4 und SVR24 - Evaluation der Kinetik zirkulierender HCV-RNA während

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Behandlung und nach Behandlungsende - Auftreten viraler Resistenzen gegenüber SOF und LDV während der Behandlung und nach Behandlungsende - Charakterisierung der Steady-State-Pharmakokinetik der Studienmedikation Explorative Endpunkte: - Identifikation und Validierung von genetischen Markern, die einen prädiktiven Wert für den natürlichen Krankheitsverlauf, das Therapieansprechen und/oder die Verträglichkeit der Arzneimitteltherapien haben, durch genetische Untersuchungen (Pharmakogenetik) bei Patienten, die ihr Einverständnis speziell erklärt haben - Effekt der Behandlung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität Die HCV-RNA-Spiegel wurden im Serum der Blutproben vom Tag des Screenings, Tag 1 (vor der ersten Dosis der Studienmedikation), der Wochen 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 (alle Gruppen) und Wochen 16, 20 und 24 (Gruppe 1 und 2) während der Studienmedikation (oder bei vorzeitigem Ende) und der Posttreatment Wochen 4, 12 und gegebenenfalls 24 bestimmt. Es wurde der Roche COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 zum Einsatz im High Pure System assay mit dem lower limit of quantitation von 25 IU/mL verwendet. Der Genotyp wurde mit dem Siemens Versant HCV Genotype Assay, Version 2 (LiPA 2.0), bestimmt. Sofern diese Bestimmung erfolglos war oder das Ergebnis eines gemischten Genotypes ergab, wurde ein TRUGENE HCV 5'NC Genotyping Kit zum Einsatz mit der OpenGene DNA Sequencing System (TRUGENE) Methode gebracht. Für eine PK-Substudie wurden in Behandlungswoche 2 oder 4 bei einem Teil der Patienten (15 pro Gruppe) vor und über 24 Stunden nach der Einnahme der Studienmedikation Blutprobenserien gesammelt, um die PK von SOF, GS-566500, GS-331007, LDV und ggf. RBV zu untersuchen. Safety-Daten: Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden nach MedDRA Version 16.0 kodiert. Ein Patient wurde nur einmal für einen preferred term des UE gezählt und mit dem höchsten aufgetretenen Schweregrad. Die Bewertung nach Schweregrad wurde nach der GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities, Version: 18. Juni 2012 vorgenommen. Die Angabe der UE umfasst den Zeitraum der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der UE, Begleitmedikationen, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen, EKG und ärztliche Untersuchungen. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst.

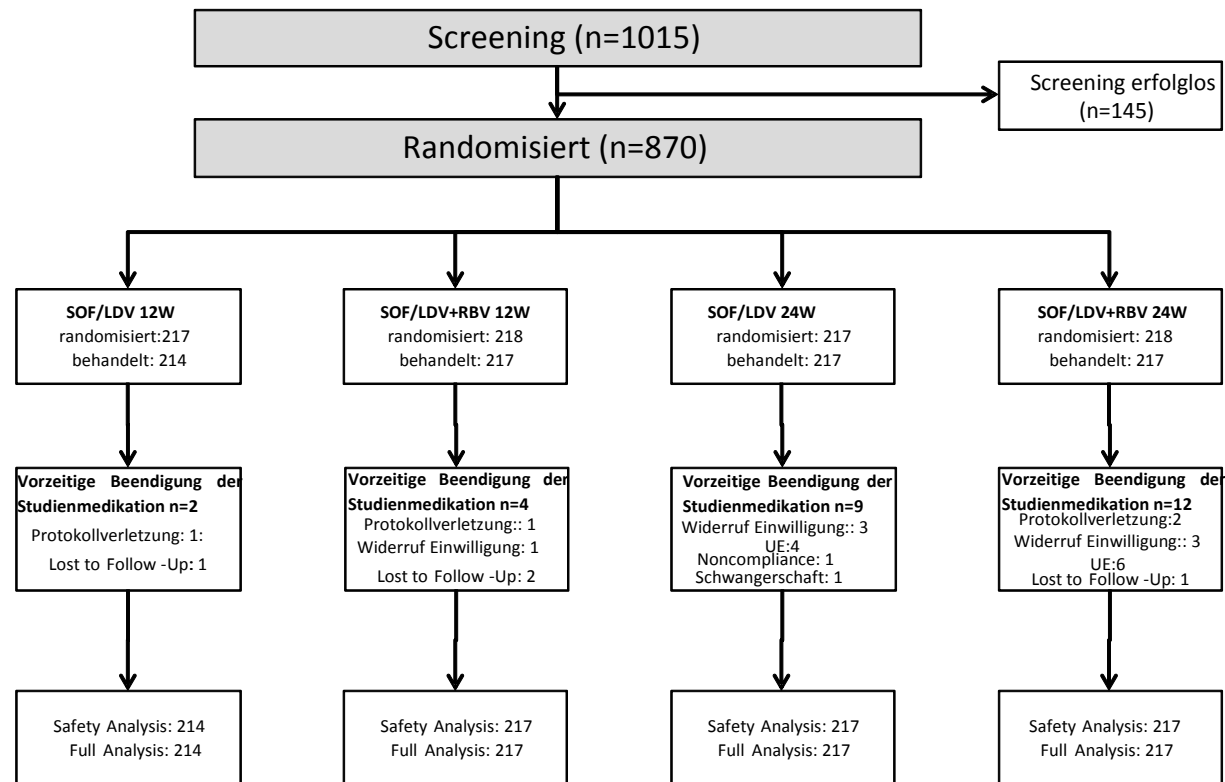
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Lebensqualität: Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mittels der Fragebögen SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI: Hep C erfasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine (Stand: 08.01.2014)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für eine Fallzahl von 200 Patienten in jedem Behandlungsarm wurde eine Power von mehr als 91% ermittelt, um mindestens eine 13%ige Verbesserung der SVR12-Rate gegenüber der adjustierten historischen Rate von 60% bei Anwendung des 2-seitigen ein-Stichproben-Binomialtests mit einem Signifikanzniveau von 0,0125 basiert auf der Bonferroni-Adjustierung nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Zwischenanalyse (Futility)</u> Der Einschluss der Patienten erfolgte in zwei Phasen. In Part A wurden etwa 200 Patienten eingeschlossen und randomisiert (50 pro Behandlungsgruppe; bis 20% Vorliegen einer kompensierten Zirrhose zum Zeitpunkt des Screenings). Danach wurde die Aufnahme in alle vier Behandlungsgruppen unterbrochen. Nachdem die Patienten der Gruppen 3 und 4 (12-Wochen-Behandlungsgruppen) die Posttreatment Woche 4 erreicht hatten, sichtete das Data monitoring committee (DMC) die Safety-Daten der ersten 12 Wochen der Therapie aller vier Gruppen und die Wirksamkeitsdaten SVR4 der Gruppen 3 und 4. Bei Zutreffen der prädefinierten Kriterien sollten die Studienarme der Gruppe 3 und/oder Gruppe 4 abgebrochen werden. Bei Nicht-Zutreffen der Kriterien sollte die Studie wie geplant weitergeführt werden. Nach Abschluss dieser Zwischenanalyse wurde mit dem Einschluss in Part B begonnen. Etwa 600 zusätzliche Patienten (etwa 150 pro Gruppe) wurden in Part B eingeschlossen. <u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> Virales Versagen (virologic failure) - HCV RNA $\geq$ LLOQ nachdem 2 aufeinander folgende Werte HCV-RNA $<$ LLOQ waren - Anstieg der HCV-RNA um $> 1 \log_{10}$ vom tiefsten Wert während der Behandlung - • HCV-RNA $\geq$ LLOQ über 8 Behandlungswochen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive Web and Voice Response System (IXRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 in die 4 Behandlungsgruppen stratifiziert nach dem Genotyp (1a, 1b oder gemischt 1a/1b) und nach Vorliegen/Nicht-Vorliegen einer Zirrhose zum Zeitpunkt des Screenings

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	Interactive Web and Voice Response System (IXRS)
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?	Interactive Web and Voice Response System (IXRS)
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?	Es handelt sich um eine offene Studie. HCV RNA-Ergebnisse waren während der Behandlung für a) die Probanden / Patienten nicht verblindet, b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, nicht verblindet, c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, nicht verblindet. Posttreatment HCV RNA Ergebnisse waren für die Behandler verblindet und für den Sponsor bis zum jeweiligen Zeitpunkt der Analyse verblindet. Eine Ausnahme hiervon bildeten die Beschäftigten des Sponsors für den Zweck der Auswertung der HCV RNA Ergebnisse hinsichtlich eines virologischen Versagens. Ein unverblindetes Data Monitoring Committee (DMC), das 3-4mal/Jahr zusammentraf, überwachte die Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die statistischen Hypothesen wurden mit dem 2-seitigen exakten Binomialtest getestet. Für jede Primärhypothese wurde die Bonferroni correction method auf dem 0,05-Signifikanzniveau und auf dem 0,0125-Signifikanzniveau hinsichtlich der individuellen Fehler-Typ-I-Rate zur Adjustierung für multiples Testen eingesetzt. Das 2-seitige exakte 95%-Konfidenzintervall (KI) wurde nach der Clopper-Pearson-Methode in allen vier Behandlungsgruppen für die SVR12-Rate berechnet. Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasste alle Patienten, die randomisiert waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das Safety-Analysis-Set umfasste alle Patienten, die randomisiert waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																														
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Innerhalb der Behandlungsgruppen werden Punktschätzer und 95%-KI für jedes der 6 Strata (mit/ohne Zirrhose und Genotyp 1a, 1b oder gemischt 1a/1b) nach der Clopper-Pearson-Methode bestimmt																														
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) 870 Patienten randomisiert: - SOF/LDV 24W: 217 - SOF/LDV+RBV 24W: 218 - SOF/LDV 12W: 217 - SOF/LDV+RBV 12W: 218 b) 865 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis der Studienmedikation - SOF/LDV 24W: 217 - SOF/LDV+RBV 24W: 217 - SOF/LDV 12W: 214 - SOF/LDV+RBV 12W: 217 c) 865 Patienten wurden im Full-Analysis-Set und im Safety-Analysis-Set berücksichtigt: - SOF/LDV 24W: 217 - SOF/LDV+RBV 24W: 217 - SOF/LDV 12W: 214 - SOF/LDV+RBV 12W: 217																														
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Vorzeitige Beendigung der Studienmedikation: SOF/LDV 24W Gruppe: 9 Patienten (4,1%) SOF/LDV+RBV 24W Gruppe: 12 Patienten (5.5%) SOF/LDV 12W Gruppe: 2 Patienten (0,9%), SOF/LDV+RBV 12W Gruppe: 4 Patienten (1,8%) Gründe: UE 10 Patienten (1,2%): Widerruf Einwilligung: 7 Patienten (0,8%), Lost to follow-up: 4 Patienten (0,5%), Protokollverletzung: 4 Patienten (0,5%), Noncompliance assoziiert mit mangelnder Wirksamkeit: 1 Patient (0,1%), Schwangerschaft: 1 Patient (0,1%). <table><tr><td></td><td>SOF/LDV 12W</td><td>SOF/LDV+ RBV 12W</td><td>SOF/LDV 24W</td><td>SOF/LDV+ RBV 24W</td></tr><tr><td>N (FAS/SAS)</td><td>214</td><td>217</td><td>217</td><td>217</td></tr><tr><td>Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Protokoll-verletzung</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>2</td></tr><tr><td>Widerruf Einwilligung:</td><td>0</td><td>1</td><td>3</td><td>3</td></tr><tr><td>UE:</td><td>0</td><td>0</td><td>4</td><td>6</td></tr></table>		SOF/LDV 12W	SOF/LDV+ RBV 12W	SOF/LDV 24W	SOF/LDV+ RBV 24W	N (FAS/SAS)	214	217	217	217	Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:					Protokoll-verletzung	1	1	0	2	Widerruf Einwilligung:	0	1	3	3	UE:	0	0	4	6
	SOF/LDV 12W	SOF/LDV+ RBV 12W	SOF/LDV 24W	SOF/LDV+ RBV 24W																												
N (FAS/SAS)	214	217	217	217																												
Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:																																
Protokoll-verletzung	1	1	0	2																												
Widerruf Einwilligung:	0	1	3	3																												
UE:	0	0	4	6																												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Lost to follow up: 1 2 0 1 Noncompliance/ mangelnde Wirksamkeit 0 0 1 0 Schwangerschaft 0 0 1 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening des ersten Patienten: 26.09.2012 Letzte Untersuchung eines Patienten für den Interim Report: 25.11.2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Study Completion Date: April 2014 Primary Completion Date: Februar 2014 (Cut-off-Zeitpunkt der Datenerhebung für den primären Endpunkt)
a: nach CONSORT 2010. b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidität, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.		

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



CONSORT Flow-Chart – Studie ION-1

Tabelle 5-2 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ION-2 (GS-US-337-0109)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der antiviralen Wirksamkeit einer Behandlung mit SOF/LDV in einer fixed-dose-Kombination(FDC)-Tablette über 12 oder 24 Wochen jeweils entweder mit oder ohne gleichzeitige Gabe von RBV gemessen als Anteil Patienten mit SVR12 sowie der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungsregime. Es handelt sich um Patienten mit einer CHC vom Genotyp 1 und virologischem Versagen nach einer Vorbehandlung mit PEG/RBV (einschließlich (PI/PEG/RBV). Die vier primären statistischen Hypothesen wurden aufgestellt, dass die SVR12-Raten in jedem der vier Behandlungsarme höher sind als die adjustierte historische SVR-Rate von 25% (basierend auf den Studien REALIZE und RESPOND-2 adjustiert auf Anteil Zirrhose-Patienten von 20% und Anteil vorbehandelter Patienten von 50% sowie angepasst an verbessertes Sicherheitsprofil und kürzere Therapiedauer). H0: PG1 = 25% H1: PG1 ≠ 25% und H0: PG2 = 25% H1: PG2 ≠ 25% und H0: PG3 = 25% H1: PG3 ≠ 25% und H0: PG4 = 25% H1: PG4 ≠ 25%
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, multizentrische Studie der Phase III Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 in die 4 Behandlungsgruppen stratifiziert nach dem Genotyp (1a, 1b oder gemischt 1a/1b) und nach Vorliegen/Nicht-Vorliegen einer Zirrhose sowie nach Ansprechen auf eine vorherige HCV-Therapie (relapse/breakthrough oder nonresponse): SOF/LDV-24-Wochen-Gruppe (Gruppe 1) SOF/LDV+RBV-24-Wochen-Gruppe (Gruppe 2) SOF/LDV-12-Wochen-Gruppe (Gruppe 3) SOF/LDV+RBV-12-Wochen-Gruppe (Gruppe 4)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protocol Amendment 1, 18.01.2013: Aufgrund von Diskussionen mit der FDA wurde die Behandlungsdauer für Patienten der Gruppe 3 auf 24 Wochen ausgedehnt. Sofern die Ergebnisse der Studie LONESTAR GS-US-334-0118 für die 12 Wochen lang mit SOF/LDV behandelte Gruppe 4 ein SVR4 ≥ 75% erreichen sollten, sollte die Behandlungsdauer wieder auf die ursprünglich vorgesehenen 12

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wochen verkürzt werden. Da das Zielkriterium erreicht wurde, wurde die Behandlungsdauer bei allen Patienten der Gruppe 3 wieder auf 12 Wochen verkürzt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre • BMI: ≥ 18 kg/qm • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1a, 1b oder gemischt 1a/1b • Zirrhose-Status: vorliegende Diagnose des Zirrhosestatus (max. 20% der Population mit Zirrhose) • Viruslast: HCV-RNA $\geq 10^4$ IU/mL • Vorbehandlung: Patienten mit virologischem Versagen nach einer Vorbehandlung mit PEG/RBV (einschließlich PI/PEG/RBV) kategorisiert nach Nonresponse oder Relapse/Breakthrough. Nonresponse: Patient erreicht während der Behandlung kein HCV-RNA <LLOQ. Relapse/Breakthrough: Patient erreicht während der Behandlung oder innerhalb von 4 Wochen danach HCV-RNA <LLOQ, aber kein SVR. Ausschlusskriterien^c: • Lebererkrankungen anderer Ursache als Hepatitis C Infektion • Hepatitis B Infektion • HIV Infektion
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizenterstudie mit 64 Studienzentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	SOF/LDV-24-Wochen-Gruppe (Gruppe 1): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 24 Wochen, SOF/LDV+RBV-24-Wochen-Gruppe (Gruppe 2): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg plus RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 24 Wochen, SOF/LDV-12-Wochen-Gruppe (Gruppe 3): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 12 Wochen, SOF/LDV+RBV-12-Wochen-Gruppe (Gruppe 4): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg plus RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 12 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	Primäre Endpunkte: Anteil der Patienten mit SVR12 zur Bestimmung der antiviralen Wirksamkeit der Fixkombination SOF/LDV mit oder ohne RBV Umfassende Safety-Daten zur Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungsregime

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Sekundäre Endpunkte: Anteil der Patienten mit SVR4 und SVR24 Evaluation der Kinetik zirkulierender HCV-RNA während der Behandlung und nach Behandlungsende Auftreten viraler Resistenzen gegenüber SOF und LDV während der Behandlung und nach Behandlungsende Charakterisierung der Steady-State-Pharmakokinetik der Studienmedikation Explorative Endpunkte: Identifikation und Validierung von genetischen Markern, die einen prädiktiven Wert für den natürlichen Krankheitsverlauf, das Therapieansprechen und/oder die Verträglichkeit der Arzneimitteltherapien haben, durch genetische Untersuchungen (Pharmakogenetik) bei Patienten, die ihr Einverständnis speziell erklärt haben Effekt der Behandlung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität Die HCV-RNA-Spiegel wurden im Serum der Blutproben vom Tag des Screenings, Tag 1 (vor der ersten Dosis der Studienmedikation), der Wochen 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 (alle Gruppen) und Wochen 16, 20 und 24 (Gruppe 1 und 2) während der Studienmedikation (oder bei vorzeitigem Ende) und der Posttreatment Wochen 4, 12 und gegebenenfalls 24 bestimmt. Es wurde der Roche COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 zum Einsatz im High Pure System assay mit dem lower limit of quantitation von 25 IU/mL verwendet. Der Genotyp und Subgenotyp wurde mit dem Siemens VERSANT® HCV Genotype INNO-LiPA 2.0 Assay bestimmt. Sofern die Bestimmung mit dieser Methode nicht möglich war, wurde ein TRUGENE HCV 5'NC Genotyping Kit mit dem OpenGene DNA Sequencing System (TRUGENE) eingesetzt. Für eine PK-Substudie wurden in Behandlungswoche 2 oder 4 bei einem Teil der Patienten vor und über 24 Stunden nach der Einnahme der Studienmedikation Blutprobenserien gesammelt, um die PK von SOF, GS-566500, GS-331007, LDV und ggf. RBV zu untersuchen. Safety-Daten: Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden nach MedDRA Version 16.0 kodiert. Ein Patient wurde nur einmal für einen preferred term des UE gezählt und mit dem höchsten aufgetretenen Schweregrad. Die Bewertung nach Schweregrad wurde nach der GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities, Version: 18. Juni 2012 vorgenommen. Die Angabe der UE umfasst den Zeitraum der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Erhebungen zur Sicherheit umfassten die Erfassung der UE,

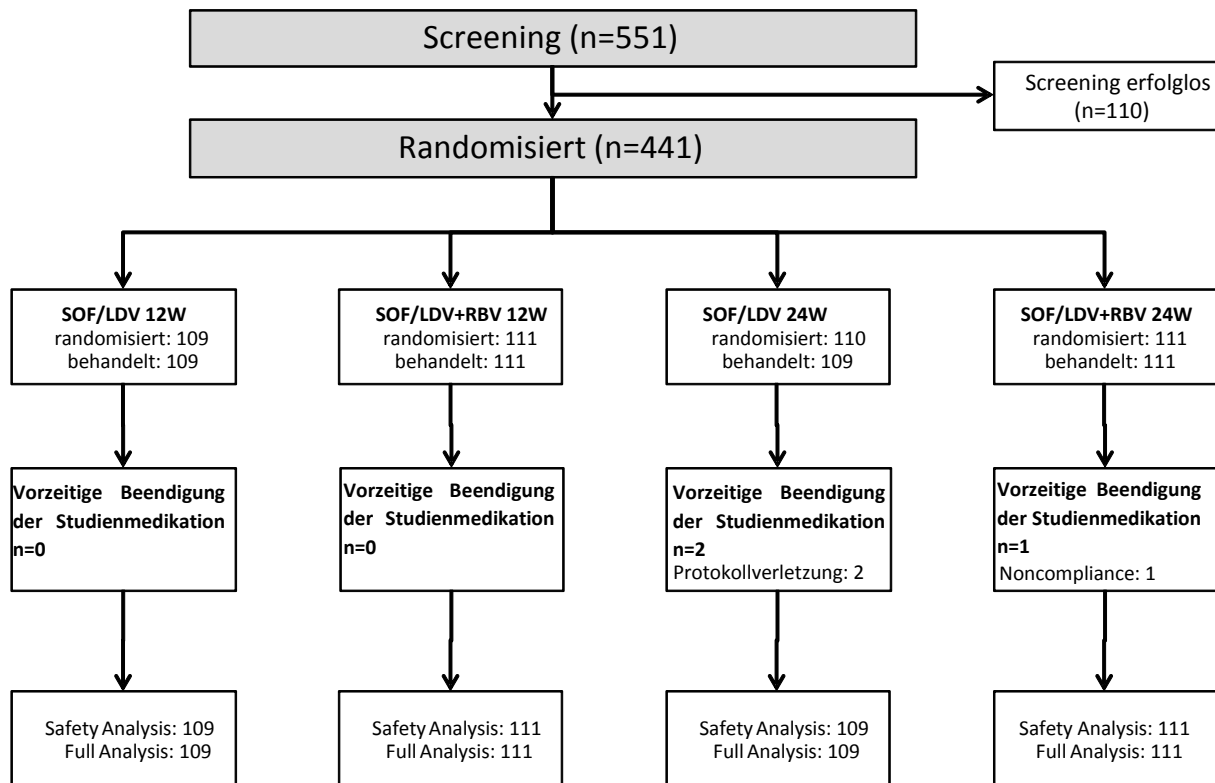
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Begleitmedikationen, klinischer Laborwerte, Vitalfunktionen, EKG und ärztliche Untersuchungen. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Lebensqualität: Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mittels der Fragebögen SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI: Hep C erfasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine (Stand: 09.01.2014)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für eine Fallzahl von 100 Patienten in jedem Behandlungsarm wurde eine Power von mehr als 99% ermittelt, um mindestens eine 45%ige Verbesserung der SVR12-Rate gegenüber der adjustierten historischen Rate von 25% bei Anwendung des 2-seitigen exakten ein-Stichproben-Binomialtests mit einem Signifikanzniveau von 0,0125 basiert auf der Bonferroni-Adjustierung nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: Virales Versagen (virologic failure) HCV RNA $\geq$ LLOQ nachdem 2 aufeinander folgende Werte HCV-RNA $<$ LLOQ waren Anstieg der HCV-RNA um $> 1 \log_{10}$ vom tiefsten Wert während der Behandlung • HCV-RNA $\geq$ LLOQ über 8 Behandlungswochen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive Web Response System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 in die 4 Behandlungsgruppen. Folgende Stratifizierung wurde vorgenommen: - nach dem Genotyp 1a oder 1b. Patienten mit gemischtem GT 1a/1b wurden als GT 1a stratifiziert - nach Vorliegen/Nicht-Vorliegen einer Zirrhose zum Zeitpunkt des Screenings. Etwa 20% der Patienten durften eine Zirrhose aufweisen. - nach Ansprechen auf eine vorherige Therapie als relapse/breakthrough oder non-responder. Etwa 50% der Patienten durften mit PI/PEG/RBV vorbehandelt sein
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	Interactive Web Response System (IWRS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Interactive Web Response System (IWRS)
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?	Es handelt sich um eine offene Studie. HCV RNA-Ergebnisse waren während der Behandlung für a) die Probanden / Patienten nicht verblindet, b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, nicht verblindet, c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, nicht verblindet. Posttreatment HCV RNA Ergebnisse waren für die Behandler verblindet und für den Sponsor bis zum jeweiligen Zeitpunkt der Analyse verblindet. Eine Ausnahme hiervon bildeten die Beschäftigten des Sponsors für den Zweck der Auswertung der HCV RNA Ergebnisse hinsichtlich eines virologischen Versagens. Ein unverblindetes Data Monitoring Committee (DMC), das 2-3mal/Jahr zusammentraf, überwachte die Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die statistischen Hypothesen wurden mit dem 2-seitigen 1-Stichproben-Binomialtest getestet. Zur Adjustierung für multiples Testen und Kontrolle der Fehler-Typ-I-Rate auf dem 0,05-Signifikanzniveau wurde die Hochberg-Methode angewendet. Das 2-seitige exakte 95%-Konfidenzintervall (KI) wurde nach der Clopper-Pearson-Methode in allen vier Behandlungsgruppen für die SVR12-Rate berechnet. Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasste alle Patienten, die randomisiert waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das Safety-Analysis-Set umfasste alle Patienten, die randomisiert waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Innerhalb der Behandlungsgruppen werden Punktschätzer und 95%-KI der SVR-Raten für jedes der 8 Strata (Genotyp 1a oder 1b, mit oder ohne Zirrhose und relapse/breakthrough oder nonresponder) nach der Clopper-Pearson-Methode bestimmt.
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) 441 Patienten randomisiert: - SOF/LDV 12W: 109 - SOF/LDV+RBV 12W: 111 - SOF/LDV 24W: 110 - SOF/LDV+RBV 24W: 111 b) 440 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis der Studienmedikation - SOF/LDV 12W: 109 - SOF/LDV+RBV 12W: 111 - SOF/LDV 24W: 109 - SOF/LDV+RBV 24W: 111 c) 440 Patienten wurden im Full-Analysis-Set und im Safety-Analysis-Set berücksichtigt: - SOF/LDV 12W: 109 - SOF/LDV+RBV 12W: 111 - SOF/LDV 24W: 109 - SOF/LDV+RBV 24W: 111																									
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Vorzeitige Beendigung der Studienmedikation: SOF/LDV 12W Gruppe: 0 Patienten (0%), SOF/LDV+RBV 12W Gruppe: 0 Patienten (0%) SOF/LDV 24W Gruppe: 2 Patienten (1,8%) SOF/LDV+RBV 24W Gruppe: 1 Patient (0,9%) Gründe: Protokollverletzung: 2 Patienten (0,5%), Noncompliance assoziiert mit mangelnder Wirksamkeit: 1 Patient (0,2%). <table><thead><tr><th></th><th>SOF/LDV 12W</th><th>SOF/LDV+RB V 12W</th><th>SOF/LDV 24W</th><th>SOF/LDV+RB V 24W</th></tr></thead><tbody><tr><td>N (FAS/SAS)</td><td>109</td><td>111</td><td>109</td><td>111</td></tr><tr><td>Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Protokoll-verletzung</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td>Noncompliance/ mangelnde Wirksamkeit</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr></tbody></table>		SOF/LDV 12W	SOF/LDV+RB V 12W	SOF/LDV 24W	SOF/LDV+RB V 24W	N (FAS/SAS)	109	111	109	111	Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:					Protokoll-verletzung	0	0	2	0	Noncompliance/ mangelnde Wirksamkeit	0	0	0	1
	SOF/LDV 12W	SOF/LDV+RB V 12W	SOF/LDV 24W	SOF/LDV+RB V 24W																							
N (FAS/SAS)	109	111	109	111																							
Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:																											
Protokoll-verletzung	0	0	2	0																							
Noncompliance/ mangelnde Wirksamkeit	0	0	0	1																							
14	Aufnahme / Rekrutierung																										
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening des ersten Patienten: 03.01.2013 Letzte Untersuchung eines Patienten für den Interim Report: 04.12.2013																									
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Study Completion Date: Februar 2014 Primary Completion Date: November 2013 (Cut-off-Zeitpunkt der Datenerhebung für den primären Endpunkt)																									
a: nach CONSORT 2010. b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern																											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidität, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.	

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



CONSORT Flow-Chart – Studie ION-2

Tabelle 5-3 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ION-3 (GS-US-337-0108)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der antiviralen Wirksamkeit einer Behandlung mit SOF/LDV in einer fixed-dose-Kombination(FDC)-Tablette entweder mit RBV über 8 Wochen oder ohne gleichzeitige Gabe von RBV über 8 Wochen oder über 12 Wochen gemessen als Anteil Patienten mit SVR12 sowie der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungsregime. Es handelt sich um HCV-therapienaive Patienten mit CHC vom Genotyp 1. Für jeden der drei Behandlungsarme wurde die primäre statistische Hypothese aufgestellt, dass die SVR12-Rate höher ist als die adjustierte historische SVR-Rate von 60% (basierend auf den Studien ADVANCE und SPRINT2 adjustiert auf die Annahme aus der Studie ION-1 eines Anteils von 8% Interferon-ungeeigneter Patienten mit einer angenommenen Ansprechrate von 5% sowie angepasst an verbessertes Sicherheitsprofil und kürzere Therapiedauer). H0: SVR12rate = 60% H1: SVR12rate $\neq$ 60%
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, multizentrische Studie der Phase III Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 in die 3 Behandlungsgruppen stratifiziert nach dem Genotyp 1a oder 1b (gemischt 1a/1b werden als 1a stratifiziert): SOF/LDV-12-Wochen-Gruppe (Gruppe 1) SOF/LDV+RBV-8-Wochen-Gruppe (Gruppe 2) SOF/LDV-8-Wochen-Gruppe (Gruppe 3)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Protocol Amendment1, 06.05.2013:</u> Aufnahme des Einsatzes von Fibroscan als Methode zur Bestimmung einer Zirrhose. Begründung: Fibroscan wurde von der FDA am 05.04.2013 zugelassen. Einschluss auch von Frauen im gebärfähigen Alter, die mit hormonalen Kontrazeptiva verhüten. Begründung: Vorläufige Resultate einer Phase-I-Interaktionsstudie (GS-US-334-0146) mit SOF, LDV und oralen Kontrazeptiva zeigten keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: $\geq$ 18 Jahre • BMI: $\geq$ 18 kg/qm • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1a, 1b oder gemischt 1a/1b • Zirrhose-Status: keine Zirrhose

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Viruslast: HCV-RNA $\geq 10^4$ IU/mL • Vorbehandlung: therapienaive Patienten Ausschlusskriterien^c: • Lebererkrankungen anderer Ursache als Hepatitis C Infektion • Hepatitis B Infektion • HIV Infektion
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizenterstudie mit 59 Studienzentren in USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	SOF/LDV-12-Wochen-Gruppe (Gruppe 1): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 12 Wochen, SOF/LDV+RBV-8-Wochen-Gruppe (Gruppe 2): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg plus RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 8 Wochen, SOF/LDV-8-Wochen-Gruppe (Gruppe 3): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 8 Wochen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte: Anteil der Patienten mit SVR12 zur Bestimmung der antiviralen Wirksamkeit der Fixkombination SOF/LDV mit oder ohne RBV in den drei Therapiearmen Umfassende Safety-Daten zur Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungsregime Sekundäre Endpunkte: Bestimmung der Wirksamkeit einer Gabe von SOF/RBV+RBV über 8 Wochen versus SOF/RBV über 12 Wochen bei therapienaiven Patienten mit HCV vom Genotyp 1 ohne Zirrhose. Bestimmung der Wirksamkeit einer Gabe von SOF/RBV über 8 Wochen versus SOF/RBV über 12 Wochen bei therapienaiven Patienten mit HCV vom Genotyp 1 ohne Zirrhose. Bestimmung der Wirksamkeit einer Gabe von SOF/RBV über 8 Wochen versus SOF/RBV+RBV über 8 Wochen bei therapienaiven Patienten mit HCV vom Genotyp 1 ohne Zirrhose. Anteil der Patienten mit SVR4 und SVR24 Evaluation der Kinetik zirkulierender HCV-RNA während der Behandlung und nach Behandlungsende Auftreten viraler Resistenzen gegenüber SOF und LDV während der Behandlung und nach Behandlungsende Explorative Endpunkte: Identifikation und Validierung von genetischen Markern, die einen prädiktiven Wert für den natürlichen Krankheitsverlauf, das Therapieansprechen und/oder die Verträglichkeit der Arzneimitteltherapien haben, durch genetische Untersuchungen (Pharmakogenetik) bei Patienten, die ihr Einverständnis speziell erklärt haben Effekt der Behandlung auf die gesundheitsbezogene

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Lebensqualität Die HCV-RNA-Spiegel wurden im Serum der Blutproben vom Tag des Screenings, Tag 1 (vor der ersten Dosis der Studienmedikation), der Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 (alle Gruppen) und Wochen 10 und 12 (nur Gruppe 1) während der Studienmedikation (oder bei vorzeitigem Ende) und der Posttreatment Wochen 4, 12 und gegebenenfalls 24 bestimmt. Es wurde der Roche COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 zum Einsatz im High Pure System assay mit dem lower limit of quantitation von 25 IU/mL verwendet. Der Genotyp und Subgenotyp wurde mit dem Siemens VERSANT® HCV Genotype INNO-LiPA 2.0 Assay bestimmt. Sofern die Bestimmung mit dieser Methode nicht möglich war, wurde ein TRUGENE HCV 5'NC Genotyping Kit mit dem OpenGene DNA Sequencing System (TRUGENE) eingesetzt. Safety-Daten: Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden nach MedDRA Version 16.0 kodiert. Ein Patient wurde nur einmal für einen preferred term des UE gezählt und mit dem höchsten aufgetretenen Schweregrad. Die Bewertung nach Schweregrad wurde nach der GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities, Version: 18. Juni 2012 vorgenommen. Die Angabe der UE umfasst den Zeitraum der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der UE, Begleitmedikationen, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen, EKG und ärztliche Untersuchungen. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Lebensqualität: Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mittels der Fragebögen SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI: Hep C erfasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine (Stand: 17.01.2014)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für eine Fallzahl von 200 Patienten in jedem Behandlungsarm wurde eine Power von mehr als 90% ermittelt, um mindestens eine 30%ige Verbesserung der SVR12-Rate gegenüber der adjustierten historischen Rate von 60% bei Anwendung des 2-seitigen exakten ein-Stichproben-Binomialtests mit einem Signifikanzniveau von 0,025 nachzuweisen. Bezogen auf die Sekundäranalyse des Nicht-Unterlegenheitstests (Gruppe 2 vs. Gruppe 1 bzw. Gruppe 3 vs. Gruppe 1) ergibt eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Fallzahl von 200 Patienten in jedem Behandlungsarm eine Power von mehr als 90%, die Nicht-Unterlegenheit der SVR12-Rate für den Vergleich zwischen zwei Gruppen zu ermitteln. Es wurden die Annahmen getroffen, dass die Nicht-Unterlegenheitsgrenze bei 12% liegt, beide Gruppen eine SVR12-Rate von 90% aufweisen und das Signifikanzniveau des Testes ein einseitiges 0,0125-Level hat. Für den Nicht-Unterlegenheitstest von Gruppe 3 vs. Gruppe 2 auf dem einseitigen 0,025-Signifikanzniveau ergibt eine Fallzahl von 200 Patienten in jedem Behandlungsarm eine Power von mehr als 90%, um die Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zwischen zwei Gruppen zu ermitteln unter der Annahme, dass die Nicht-Unterlegenheitsgrenze bei 12% liegt und beide Gruppen eine SVR12-Rate von 90% aufweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Zwischenanalyse Posttreatment-Woche-4-Analyse</u> Für administrative Zwecke wird eine Zwischenanalyse aller Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten durchgeführt, nachdem alle Patienten die Posttreatment Woche 4 erreicht oder die Studie vorzeitig beendet haben. Die SVR12-Daten werden zu diesem Zeitpunkt nicht ausgewertet und die Resultate sind nur einem beschränkten Personenkreis von Gilead-Mitarbeitern zugänglich. Das Ergebnis der Zwischenanalyse hat keine Auswirkungen auf den weiteren Verlauf der Studie. <u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> Virales Versagen (virologic failure) HCV RNA $\geq$ LLOQ nachdem 2 aufeinander folgende Werte HCV-RNA $<$ LLOQ waren Anstieg der HCV-RNA um $> 1 \log_{10}$ vom tiefsten Wert während der Behandlung
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive Web Response System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 in die 3 Behandlungsgruppen stratifiziert nach dem Genotyp 1a oder 1b (gemischt 1a/1b wird als 1a stratifiziert).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Interactive Web Response System (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	Interactive Web Response System (IWRS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	Es handelt sich um eine offene Studie. HCV RNA-Ergebnisse waren während der Behandlung für a) die Probanden / Patienten nicht verblindet, b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, nicht verblindet, c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, nicht verblindet. Posttreatment HCV RNA Ergebnisse waren für die Behandler verblindet und für den Sponsor bis zum jeweiligen Zeitpunkt der Analyse verblindet. Eine Ausnahme hiervon bildeten die Beschäftigten des Sponsors für den Zweck der Auswertung der HCV RNA Ergebnisse hinsichtlich eines virologischen Versagens. Ein unverblindetes Data Monitoring Committee (DMC), das 2-3mal/Jahr zusammentraf, überwachte die Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Endpunkt der SVR12-Rate in allen drei Studienarmen wurde im Vergleich zur adjustierten historischen SVR-Rate von 60% mit dem 2-seitigen exakten ein-Stichproben-Binomialtest getestet. Eine Methode zum sequentiellen Testen wurde eingesetzt, um die Fehler-Typ-I-Rate auf dem 0,05-Signifikanzniveau zu kontrollieren. Sofern der primäre Test für die SVR12-Rate in Gruppe 1 ein statistisch signifikantes Ergebnis auf dem 0,05-Signifikanzniveau ergibt, werden die SVR12-Raten in Gruppe 2 und 3 jeweils auf dem 0,025-Signifikanzniveau mit der historischen SVR12-Rate verglichen. Sofern der primäre Test der SVR12-Rate in Gruppe 2 ein signifikantes Ergebnis auf 0,025-Signifikanzniveau ergibt, wird die sekundäre Nicht-Unterlegenheitsanalyse von Gruppe 2 vs. Gruppe 1 auf dem 0,025-Signifikanzniveau durchgeführt. Sofern der primäre Test der SVR12-Rate in Gruppe 3 ein signifikantes Ergebnis auf 0,025-Signifikanzniveau ergibt, wird die sekundäre Nicht-Unterlegenheitsanalyse von Gruppe 3 vs. Gruppe 1 auf dem 0,025-Signifikanzniveau durchgeführt. Wenn diese beiden Nicht-Unterlegenheitsanalysen statistisch signifikant sind, wird die sekundäre Nicht-Unterlegenheitsanalyse von Gruppe 3 vs. Gruppe 2 auf dem 0,05-Signifikanzniveau durchgeführt. Nicht-Unterlegenheit wurde mit der konventionellen Herangehensweise mit dem Konfidenzintervall und einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 12% festgestellt. Die 2-seitigen 97,5%-Konfidenzintervalle (für die Unterschiede zwischen Gruppe 2 und 1 bzw. zwischen Gruppe 3 und 1) und das 2-seitige 95%-Konfidenzintervall (für den Unterschied zwischen 3 und 2) wurden mit der Stratum-adjustierten Mantel-Haenszel-Methode berechnet (stratifiziert nach dem Randomisierungsstratifikationsfaktor Genotyp 1a oder 1b). Die 2-seitigen exakten 95%-Konfidenzintervalle wurden nach der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Clopper-Pearson-Methode für die SVR12-Raten in allen drei Behandlungsarmen berechnet. Die sekundären Endpunkte umfassten SVR4 und SVR24. Alle kontinuierlichen Endpunkte wurden mittels deskriptiver Statistik für die Behandlungsgruppen zusammengefasst, kategoriale Endpunkte mit Angabe der Anzahl und des prozentualen Anteils. Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasste alle Patienten, die randomisiert waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das Safety-Analysis-Set umfasste alle Patienten, die randomisiert waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In den Subgruppenanalysen werden jeweils innerhalb der Behandlungsgruppen die Punktschätzer und exakten 95%-KI nach der Clopper-Pearson-Methode bestimmt.
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) 647 Patienten randomisiert: -SOF/LDV 8W: 215 -SOF/LDV+RBV 8W: 216 -SOF/LDV 12W: 216 b) 647 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis der Studienmedikation: -SOF/LDV 8W: 215 -SOF/LDV+RBV 8W: 216 -SOF/LDV 12W: 216 c) 647 Patienten wurden im Full-Analysis-Set und im Safety-Analysis-Set berücksichtigt: -SOF/LDV 8W: 215 -SOF/LDV+RBV 8W: 216 -SOF/LDV 12W: 216
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Vorzeitige Beendigung der Studienmedikation: SOF/LDV 8W Gruppe: 0 Patienten (0%), SOF/LDV+RBV 8W Gruppe: 3 Patienten (1,4%) SOF/LDV 12W Gruppe: 5 Patienten (2,3%) Gründe: UE 3 Patienten (0,5%): Lost to follow-up: 4 Patienten (0,6%), Noncompliance assoziiert mit mangelnder Wirksamkeit: 1 Patient (0,2%).

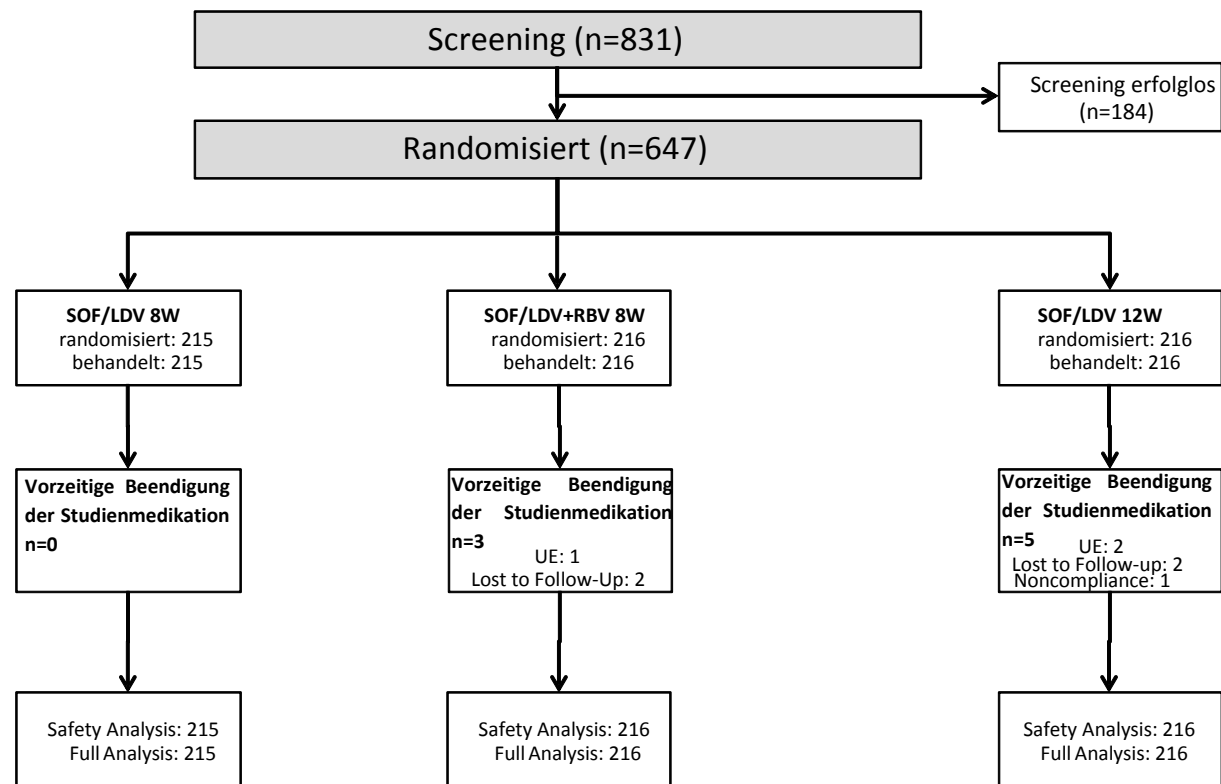
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
		<table><tr><td></td><td>SOF/LDV 8W</td><td>SOF/LDV+R BV 8W</td><td>SOF/LDV 12W</td></tr><tr><td>N (FAS/SAS)</td><td>215</td><td>216</td><td>216</td></tr><tr><td>Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:</td><td>0</td><td>3</td><td>5</td></tr><tr><td>UE:</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>Lost to follow up:</td><td>0</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>Noncompliance/ mangelnde Wirksamkeit</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr></table>		SOF/LDV 8W	SOF/LDV+R BV 8W	SOF/LDV 12W	N (FAS/SAS)	215	216	216	Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:	0	3	5	UE:	0	1	2	Lost to follow up:	0	2	2	Noncompliance/ mangelnde Wirksamkeit	0	0	1
	SOF/LDV 8W	SOF/LDV+R BV 8W	SOF/LDV 12W																							
N (FAS/SAS)	215	216	216																							
Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:	0	3	5																							
UE:	0	1	2																							
Lost to follow up:	0	2	2																							
Noncompliance/ mangelnde Wirksamkeit	0	0	1																							
14	Aufnahme / Rekrutierung																									
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening des ersten Patienten: 06.05.2013 Letzte Untersuchung eines Patienten für den Interim Report: 13.12.2013																								
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Study Completion Date: März 2014 Primary Completion Date: November 2013 (Cut-off-Zeitpunkt der Datenerhebung für den primären Endpunkt)																								

a: nach CONSORT 2010.

b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidität, etc.).

c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.

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



CONSORT Flow-Chart – Studie ION-3

Tabelle 5-4 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LONESTAR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der antiviralen Wirksamkeit einer Behandlung mit SOF/LDV in einer fixed-dose-Kombination(FDC)-Tablette bei therapienaiven Patienten über 8 oder 12 Wochen und bei therapieerfahrenen (PI-Regime) Patienten über 12 Wochen jeweils entweder mit oder ohne gleichzeitige Gabe von RBV gemessen als Anteil Patienten mit SVR12 sowie der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungsregime. Es handelt sich um Patienten mit CHC vom Genotyp 1 in zwei parallelen Kohorten. Es wurden keine formalen statistischen Hypothesen formuliert und keine inferenzstatistischen Analysen durchgeführt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, parallele, offene, monozentrische Studie der Phase 2 Randomisierung in Kohorte 1 der therapienaiven Patienten ohne Zirrhose im Verhältnis 1:1:1 in 3 Behandlungsgruppen stratifiziert nach dem Genotyp 1a oder 1b: SOF/LDV 8W TN (Gruppe 1) SOF/LDV+RBV 8W TN (Gruppe 2) SOF/LDV 12W TN (Gruppe 3) Randomisierung in Kohorte 2 der therapieerfahrenen Patienten mit oder ohne Zirrhose im Verhältnis 1:1 in 2 Behandlungsgruppen stratifiziert nach dem Genotyp 1a oder 1b und nach Vorliegen/Nicht-Vorliegen einer Zirrhose: SOF/LDV 12W TE (Gruppe 4) SOF/LDV+RBV 12W TE (Gruppe 5).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen aufgrund von zwei Administrative Letters vom 10.10.2012 und 25.10.2012: Elektrokardiogramm im Screening ohne klinisch relevante Abnormalitäten als weiteres Einschlusskriterium Beginn des Screenings und Einschlusses in die Kohorte 2 erst nach Auswertung der SVR4-Daten aus Arm 12 der Studie ELECTRON P7977-0523 (SOF/LDV+RBV bei Nullrespondern GT1)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> Alter: ≥ 18 Jahre. Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1a oder 1b Zirrhose-Status: Kohorte 1: Patienten ohne Zirrhose Kohorte 2: Patienten mit oder ohne Zirrhose. Bei etwa 50% der Patienten jeder Behandlungsgruppe durfte eine Zirrhose vorliegen. Bei Patienten mit Zirrhose war durch eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bildgebende Untersuchung der Leber ein hepatozelluläres Karzinom auszuschließen. Viruslast: HCV RNA $\geq 10^4$ IU/mL Vorbehandlung: Kohorte 1: therapienaive Patienten, die keine vorherige Therapie mit einem Interferon, RBV oder eine andere Therapie gegen eine chronische HCV-Infektion erhalten haben Kohorte 2: Patienten, die vorher bereits ein virologisches Versagen bei einem PEG+RBV+PI-Regime erfahren haben, ohne dass ein Therapieabbruch wegen UE erfolgte. BMI ≥ 18 kg/m² Screening EKG ohne klinisch relevante Abnormalitäten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> Chronische Lebererkrankung ohne HCV Ätiologie Bestehende Hepatitis B oder HIV Infektion. Vorliegen einer klinisch relevanten Erkrankungen außer CHC Vorliegen einer schwerwiegenden psychischen Erkrankungen Diagnose oder Verdacht einer malignen Erkrankung in den letzten 5 Jahren Vorangegangene Organtransplantation Vorangegangene oder derzeitige klinische hepatische Dekompensation Einnahme von nicht erlaubten Medikamenten vor Studienbeginn
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Monozenterstudie in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Kohorte 1</u> SOF/LDV 8W TN (Gruppe 1): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 8 Wochen, SOF/LDV+RBV 8W TN (Gruppe 2): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg plus RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 8 Wochen, SOF/LDV 12W TN (Gruppe 3): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 12 Wochen. <u>Kohorte 2</u> SOF/LDV 12W TE (Gruppe 4): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 12 Wochen. SOF/LDV+RBV 12W TE (Gruppe 5): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg plus RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 12 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur	Primäre Endpunkte: Anteil der Patienten mit SVR12 zur Bestimmung der antiviralen Wirksamkeit der Fixkombination SOF/LDV mit

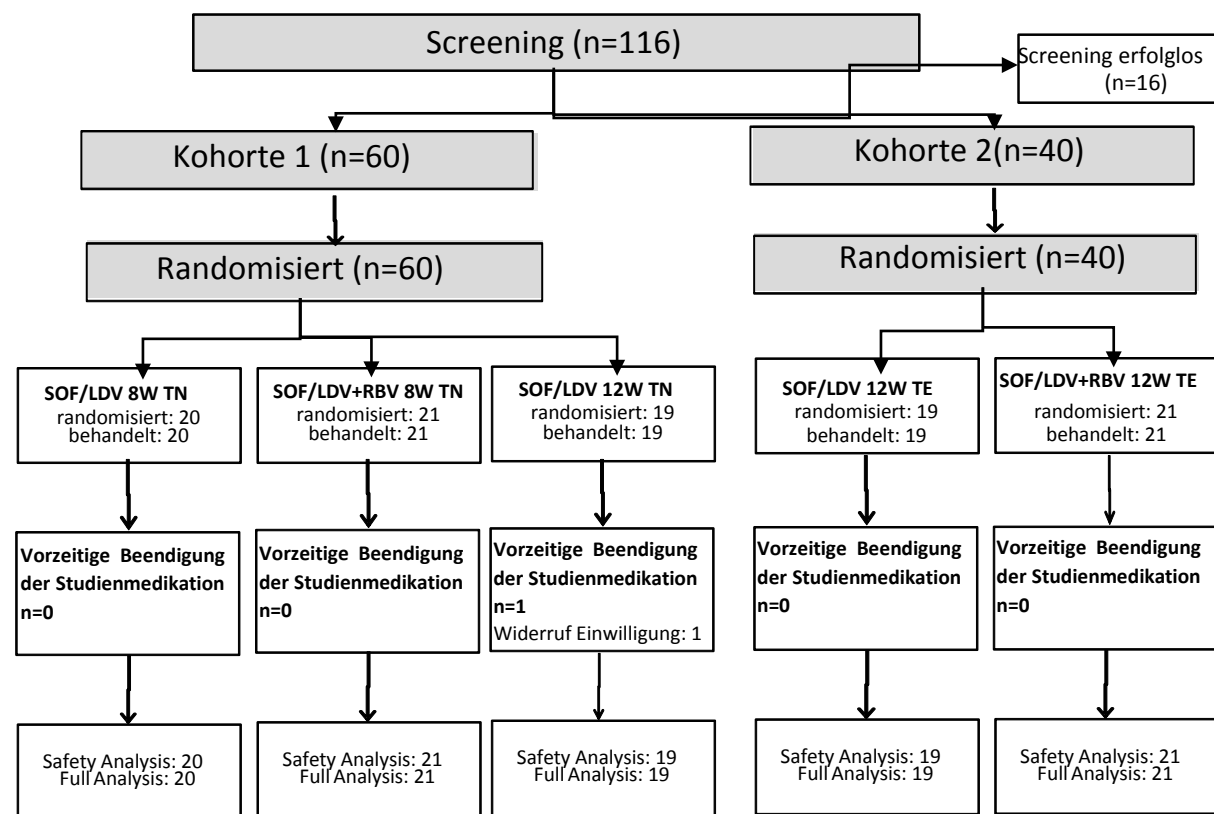
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	oder ohne RBV in den drei Therapiearmen Umfassende Safety-Daten zur Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungsregime Sekundäre Endpunkte: Anteil der Patienten mit SVR2, SVR4, SVR8 und SVR24 Auftreten viraler Resistenzen gegenüber SOF und LDV während der Behandlung und nach Behandlungsende Charakterisierung der viralen Dynamik während der Behandlung und nach Behandlungsende Charakterisierung der Steady-State-Pharmakokinetik der Studienmedikation Explorative Endpunkte: Identifikation und Validierung von genetischen Markern, die einen prädiktiven Wert für den natürlichen Krankheitsverlauf, das Therapieansprechen und/oder die Verträglichkeit der Arzneimitteltherapien haben, durch genetische Untersuchungen (Pharmakogenetik) bei Patienten, die ihr Einverständnis speziell erklärt haben Die HCV-RNA-Spiegel wurden im Serum der Blutproben vom Screening und bei jedem visit während der Behandlung und der Posttreatment-Phase bestimmt. Es wurde der Roche COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 zum Einsatz im High Pure System assay mit dem lower limit of quantitation von 25 IU/mL verwendet. Für eine PK-Substudie wurden an Tag 1 und in den Behandlungswochen 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 die PK von SOF, GS-566500, GS-331007, LDV untersucht. Bei einem Teil der Patienten wurde in oder zwischen den Wochen 2 und 4 vor und über 24 Stunden nach der Einnahme der Studienmedikation Blutprobenserien gesammelt. Safety-Daten: Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden nach MedDRA Version 16.0 kodiert. Ein Patient wurde nur einmal für einen preferred term des UE gezählt und mit dem höchsten aufgetretenen Schweregrad. Die Bewertung nach Schweregrad wurde nach der GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities, Version: 18. Juni 2012 vorgenommen. Die Angabe der UE umfasst den Zeitraum der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der UE, Begleitmedikationen, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen und ärztliche Untersuchungen. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine (Stand interim report 18.09.2013)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen	Bei einer Fallzahl von 20 Patienten in jeder Gruppe erreicht das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	bestimmt?	2-seitige exakte 95%-Konfidenzintervall höchstens eine Länge von 46%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> Virales Versagen (virologic failure) HCV RNA $\geq$ LLOQ nachdem 2 aufeinander folgende Werte HCV-RNA $<$ LLOQ waren Anstieg der HCV-RNA um $> 1 \log_{10}$ vom tiefsten Wert während der Behandlung
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung nach Randomisierungsplan in zwei parallele Kohorten
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung in Kohorte 1 der therapienaiven Patienten ohne Zirrhose im Verhältnis 1:1:1 in 3 Behandlungsgruppen stratifiziert nach dem Genotyp 1a oder 1b. Randomisierung in Kohorte 2 der therapiefahrenen Patienten mit oder ohne Zirrhose im Verhältnis 1:1 in 2 Behandlungsgruppen stratifiziert nach dem Genotyp 1a oder 1b und nach Vorliegen/Nicht-Vorliegen einer Zirrhose. Der Einschluss in die Kohorte 2 der Studie wurde so vorgenommen, dass bei etwa 50% der randomisierten Patienten eine Zirrhose vorlag.
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 nach Randomisierungsplan.
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?	Zentrale Erstellung der Randomisierungsplans.
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?	Es war eine offene Studie. Keiner der Studienteilnehmer, Behandler, Patienten, Beurteiler oder sonstiger Personen war verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Endpunkt der SVR12-Rate wurde in jedem Studienarm mit dem 2-seitigen 95%-Konfidenzintervall nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Es wurde kein Testen einer formalen statistischen Hypothese durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Punktschätzer und exakten 95%-Konfidenzintervalle der SVR12-Raten wurden in jeder Behandlungsgruppe nach der Clopper-Pearson-Methode für alle Strata berechnet (Kohorte 1 nach Genotyp, Kohorte 2 nach Genotyp und Zirrhosestatus). Weitere Subgruppenanalysen werden nach derselben Methode durchgeführt.
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) 100 Patienten randomisiert: -SOF/LDV 8W TN: 20 -SOF/LDV+RBV 8W TN: 21 -SOF/LDV 12W TN: 19 -SOF/LDV 12W TE: 19 - SOF/LDV+RBV 12W TE: 21 b) 100 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis der Studienmedikation: -SOF/LDV 8W TN: 20 -SOF/LDV+RBV 8W TN: 21 -SOF/LDV 12W TN: 19 -SOF/LDV 12W TE: 19 - SOF/LDV+RBV 12W TE: 21 c) 100 Patienten wurden im Full-Analysis-Set und im Safety-Analysis-Set berücksichtigt: -SOF/LDV 8W TN: 20 -SOF/LDV+RBV 8W TN: 21 -SOF/LDV 12W TN: 19 -SOF/LDV 12W TE: 19 - SOF/LDV+RBV 12W TE: 21
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nur in der Gruppe der therapienaiven Patienten mit SOF/LDV über 12 Wochen (Gruppe 3) zog 1 Patient seine Einwilligung zurück und brach die Therapie vorzeitig ab.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening des ersten Patienten: 22.10.2012 Letzte Untersuchung eines Patienten für den Interim Report: 25.11.2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Study Completion Date: Januar 2014 Primary Completion Date: Juli 2013 (Cut-off-Zeitpunkt der Erhebung für den primären Endpunkt)
a: nach CONSORT 2010. b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.	

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



CONSORT Flow-Chart – Studie LONESTAR

Tabelle 5-5 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELECTRON-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Sicherheit, Verträglichkeit und antiviralen Wirksamkeit einer Behandlung mit SOF-haltigen Regimen über 12 Wochen bei Patienten mit CHC.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie ELECTRON-2 ist eine multizentrische offene Studie der Phase 2 mit den Teilen Part A der Kohorten 1-3 und Part B der Kohorte 4. <u>Part A</u> Kohorte 1 In der Studie P7977-0523 vorbehandelte Patienten wurden je nach Genotyp einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt: SOF/LDV+RBV 12W TE GT1 (Gruppe 1) SOF+PEG+RBV 12W TE GT2, 3 (Gruppe 2) Kohorte 2 Therapieerfahrene Patienten vom GT1 mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose wurden im Verhältnis 1:1 in die Gruppen 1 und 2 randomisiert: SOF/LDV+RBV 12W TE (Gruppe 1) SOF/LDV+GS-9669 12W TE (Gruppe 2) Therapienaive Patienten vom GT3 wurden im Verhältnis 1:1 in die Gruppen 3 und 4 randomisiert: SOF/LDV 12W TN (Gruppe 3) SOF/LDV+RBV 12W TN (Gruppe 4) Therapieerfahrene oder terapienaive Patienten vom GT6 erhielten: SOF/LDV 12W (Gruppe 5) Therapieerfahrene Patienten vom GT3 sollten unter der Voraussetzung einer >90% SVR4-Rate in Gruppe 4 erhalten: SOF/LDV+RBV 12W TE (Gruppe 6) Kohorte 3 Patienten vom GT1 mit Child-Pugh-Klasse B erhielten: SOF/LDV 12W <u>Part B</u> Kohorte 4 Therapienaive Patienten vom GT3 ohne Zirrhose wurden gleichmäßig in die Gruppen randomisiert: SOF+GS-5816(25 mg) 8W (Gruppe 1) SOF+GS-5816+RBV 8W (Gruppe 2) SOF+GS-5816(100 mg) 8W (Gruppe 3) SOF+GS-5816(100 mg)+RBV 8W(Gruppe 4) Im Folgenden wird auf die Behandlungsgruppen 3 und 4 der

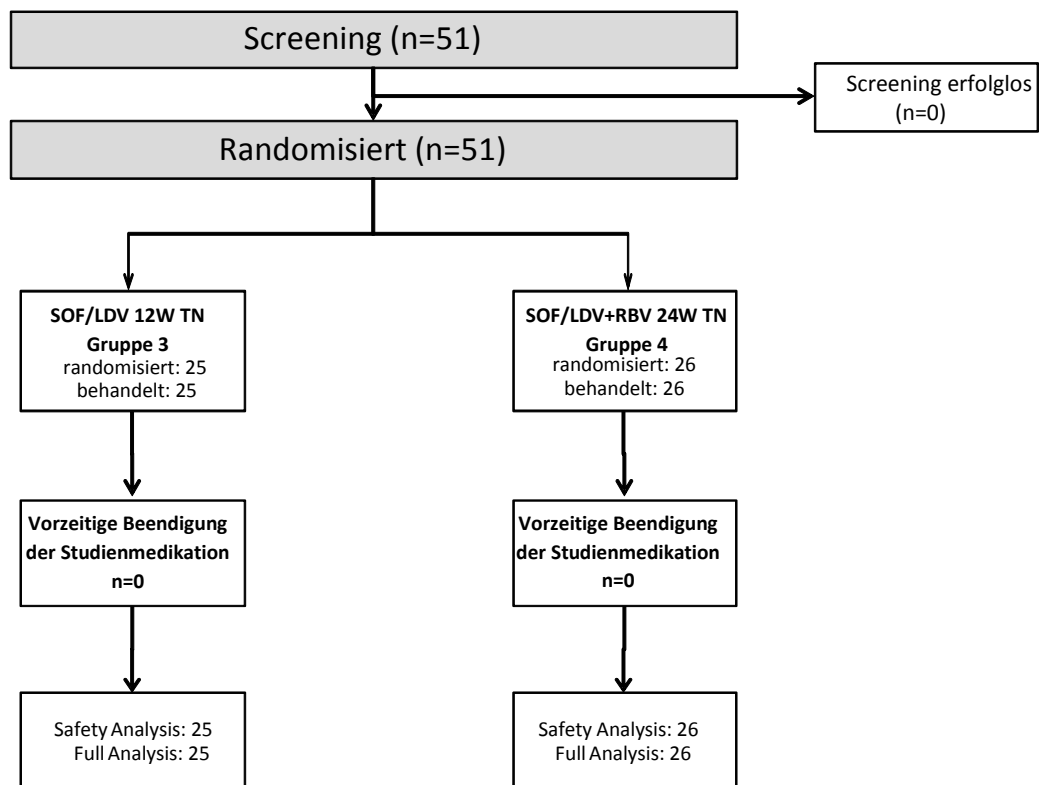
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Kohorte 2 in Part A fokussiert, da nur für diese relevanten Gruppen Ergebnisse im Interim Synoptic Clinical Study Report vom 06.01.2014 vorliegen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine bekannt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre • BMI ≥ 18 kg/m² • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 3 • Zirrhose-Status: Patienten mit oder ohne Zirrhose • Viruslast: HCV RNA $\geq 10^4$ IU/mL • Screening EKG ohne klinisch relevante Abnormalitäten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • HCV-Vorbehandlung mit einem Interferon oder RBV • Chronische Lebererkrankung ohne HCV Ätiologie • Bestehende Hepatitis B oder HIV Infektion. • Vorliegen einer klinisch relevanten Erkrankungen außer CHC • Vorliegen einer schwerwiegenden psychischen Erkrankungen • Diagnose oder Verdacht einer malignen Erkrankung in den letzten 5 Jahren • Vorangegangene Organtransplantation • Klinische hepatische Dekompensation • Einnahme von nicht erlaubten Medikamenten vor Studienbeginn
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	2 Studienzentren in Neuseeland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	SOF/LDV 12W TN (Gruppe 3): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 12 Wochen, SOF/LDV+RBV 12W TN (Gruppe 4): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg plus RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 12 Wochen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von	Primäre Endpunkte: - Anteil der Patienten mit SVR12 zur Bestimmung der antiviralen Wirksamkeit eines SOF-haltigen Behandlungsregimes bei CHC - Umfassende Safety-Daten zur Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit eines SOF-haltigen Behandlungsregimes über bis zu 12 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	Sekundäre Endpunkte: - Anteil der Patienten mit SVR2, SVR4, SVR8 und SVR24 - Auftreten viraler Resistenzen gegenüber SOF, LDV und GS-9669 während der Behandlung und nach Behandlungsende - Charakterisierung der viralen Kinetik während der Behandlung und nach Behandlungsende - Charakterisierung der Steady-State-Pharmakokinetik der Studienmedikation Explorative Endpunkte: - Identifikation und Validierung von genetischen Markern, die einen prädiktiven Wert für den natürlichen Krankheitsverlauf, das Therapieansprechen und/oder die Verträglichkeit der Arzneimitteltherapien haben, durch genetische Untersuchungen (Pharmakogenetik) bei Patienten, die ihr Einverständnis speziell erklärt haben Die HCV-RNA-Spiegel wurden im Serum der Blutproben vom Tag 1, der Wochen 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 während der Studienmedikation und der Posttreatment Wochen 2, 4, 8 und 12 bestimmt. Es wurde der COBAS[®] AmpliPrep/COBAS[®] TaqMan[®] HCV Quantitative Test, Version 2.0 mit dem lower limit of quantitation von 15 IU/mL verwendet. Safety-Daten: Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden nach MedDRA Version 16.1 kodiert. Ein Patient wurde nur einmal für einen preferred term des UE gezählt und mit dem höchsten aufgetretenen Schweregrad. Die Bewertung nach Schweregrad wurde nach der GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities, Version: 18. Juni 2012 vorgenommen. Die Angabe der UE umfasst den Zeitraum der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der UE, Begleitmedikationen, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen, EKG und ärztliche Untersuchungen. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine bekannt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei einer Fallzahl von 25 Patienten in einer Behandlungsgruppe erreicht das 2-seitige exakte 95%-Konfidenzintervall höchstens eine Länge von 42%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine bekannt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k.A.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung zu gleichen Teilen in die Gruppen 3 und 4 der Kohorte 2
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	k.A.
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?	k.A.
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?	Es war eine offene Studie. Keiner der Studienteilnehmer, Behandler, Patienten, Beurteiler oder sonstiger Personen war verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Das Full-Analysis-Set zur Bewertung der antiviralen Wirksamkeit umfasst alle Patienten mit Genotyp 1 oder 3 Infektion, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das Safety-Analysis-Set umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine bekannt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	a) 51 Patienten randomisiert: -SOF/LDV 12W TN (Gruppe 3):25

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	-SOF/LDV+RBV 12W TN (Gruppe 4): 26 b) 51 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis der Studienmedikation -SOF/LDV 12W TN (Gruppe 3):25 -SOF/LDV+RBV 12W TN (Gruppe 4): 26 c) 51 Patienten wurden im Full-Analysis-Set und im Safety-Analysis-Set berücksichtigt: -SOF/LDV 12W TN (Gruppe 3):25 -SOF/LDV+RBV 12W TN (Gruppe 4): 26
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening des ersten Patienten: 03.04.2013 Letzte Untersuchung eines Patienten für den Interim Report: 14.11.2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch (Stand 06.01.2014) Voraussichtliches Studienende: June 2015 Voraussichtlicher Cut-off-Zeitpunkt der Datenerhebung für den primären Endpunkt: March 2015
a: nach CONSORT 2010. b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidität, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.		

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



CONSORT Flow-Chart – Studie ELECTRON-2

Tabelle 5-6 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Studie ELECTRON-1, Part 6

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit einer 8-wöchigen oder 12-wöchigen Sofosbuvir-Behandlung in Kombination mit oder ohne Ribavirin (RBV) und/oder pegyliertem Interferon (PEG) bei Patienten mit CHC vom GT1,2 oder 3 sowie mit oder ohne Ledipasvir (LDV) oder GS-9669 bei Patienten mit CHC vom GT1 und einer 6-wöchigen oder 12-wöchigen SOF/LDV-Therapie mit oder ohne RBV bei Patienten mit CHC vom GT1,2 oder 3. De Studie ist nicht dazu konzipiert, formale statistische Hypothesen zu evaluieren.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie ELECTRON-1 ist eine multizentrische offene Studie der Phase 2a insgesamt mit den 6 Teilen Part 1-6. Im Folgenden wird nur der relevante Part 6 mit den Gruppen 16-22 betrachtet. Patienten mit CHC vom GT1 und Zirrhose, die vorher Nullresponder einer Vorbehandlung mit PEG waren, wurden zu gleichen Teilen ohne Stratifizierung in die Gruppen 16 und 17 randomisiert: SOF/LDV 12W TE (Gruppe 16) SOF/LDV+RBV 12W TE (Gruppe 17). Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit CHC vom GT2 oder GT3 sollten in die Gruppen 18 und 19 eingeschlossen werden: SOF/LDV 12W TN (Gruppe 18) SOF/LDV 12W TE (Gruppe 19). Gruppe 19 war nur geplant, wurde jedoch nicht realisiert. Patienten mit CHC vom GT1 und Hämophilie wurden in die Gruppe 20 eingeschlossen: SOF/LDV+RBV 12W (Gruppe 20). Therapienaive Patienten mit CHC vom GT1 sollten in die Gruppen 21 und 22 eingeschlossen werden: SOF/LDV+RBV 6W TN (Gruppe 21) SOF/LDV 6W TN (Gruppe 22). Gruppe 22 war nur geplant, wurde jedoch nicht realisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Der Part 6 wurde insgesamt nach Beginn der Studie ELECTRON hinzugefügt, als eine fix-Dosis-Formulierung der Kombination von SOF/LDV (FDC-Tablette) zur Verfügung stand. K.A. zu relevanten Änderungen der Studienmethodik zum Part 6.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥18 Jahre • BMI: ≥ 18 kg/qm

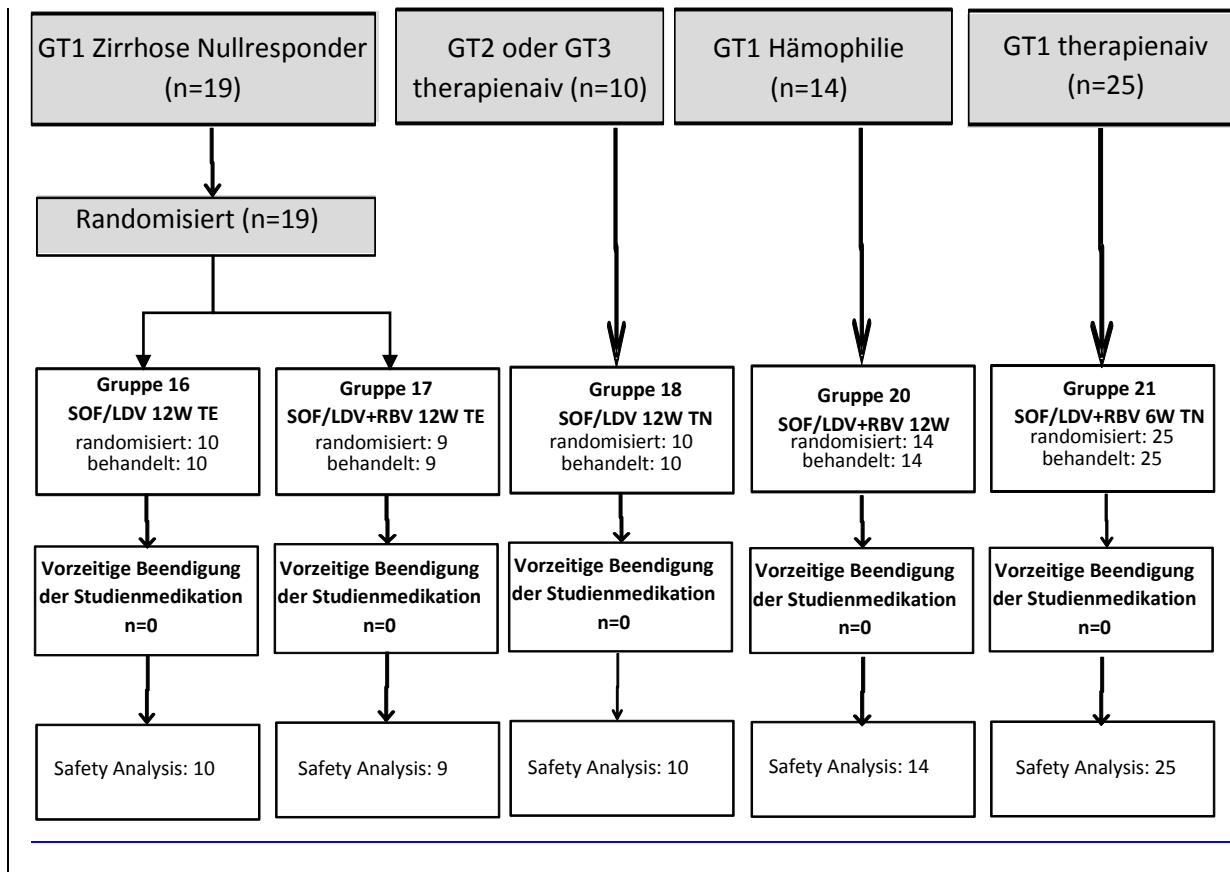
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Diagnose: Chronische HCV Infektion Gruppen 16-17, 20-22 vom Genotyp 1, Gruppen 18-19 vom GT2 oder GT3 • Zirrhose-Status: Gruppen 18-19, 21-22 keine Zirrhose, Gruppen 16-17 mit Zirrhose, Gruppe 20 mit oder ohne Zirrhose. • Viruslast: HCV-RNA ≥ 50.000 IU/mL • Vorbehandlung: Gruppe 16-17 dokumentierte Nullresponse auf eine mindestens 12-wöchige Therapie mit PEG/RBV (Nullresponse definiert als $<2 \log_{10}$ IU/ml Abnahme HCV-RNA), Gruppe 18 keine Vorbehandlung, Gruppe 19 Vorbehandlung mit mindestens 12-wöchiger Therapie mit PEG/RBV ohne Erreichen von SVR, Gruppe 20 mit oder ohne Vorbehandlung • Hämophilie: nur für Gruppe 20 dokumentierte Hämophilie Ausschlusskriterien^c: • Lebererkrankungen anderer Ursache als Hepatitis C Infektion • Hepatitis B Infektion • HIV Infektion
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	2 Zentren in Neuseeland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	SOF/LDV 12W TE (Gruppe 16): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 12 Wochen, SOF/LDV+RBV 12W TE (Gruppe 17): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg plus RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 12 Wochen, SOF/LDV 12W TN (Gruppe 18) Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg über 12 Wochen, SOF/LDV+RBV 12W (Gruppe 20): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg plus RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 12 Wochen, SOF/LDV+RBV 6W TN (Gruppe 21): Einmal tägliche Einnahme einer SOF/LDV-FDC-Tablette zu 400 mg/90 mg plus RBV 1000 mg oder 1200 mg pro Tag aufgeteilt in zwei tägliche Dosen über 6 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte: - Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie mit SOF oder SOF/LDV über 6, 8 oder 12 Wochen mit oder ohne RBV und/oder PEG bei GT1, 2 oder 3 sowie mit oder ohne LDV oder GS-9669 bei GT1 Sekundäre Endpunkte: - Änderungen der zirkulierenden HCV-RNA während einer Therapie über 6, 8 oder 12 Wochen - Anteil der Patienten $<LLOQ$ und $<LOD$ zu verschiedenen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeitpunkten - SVR12 - Auftreten viraler Resistenzen gegenüber SOF, LDV oder GS-9669 - Evaluation des Effektes der Dauer der Therapie mit PEG auf die Sicherheit, Verträglichkeit, das Auftreten von Resistenzen, die virale Kinetik und SVR12 - Charakterisierung der Steady-State-Pharmakokinetik des Metaboliten von SOF GS-331007 Explorative Endpunkte: - Untersuchung des prediktiven Werts von genetischen Biomarkern, einschließlich IP10 und IL-18, in Hinsicht auf den natürlichen Krankheitsverlauf, das virologische Ansprechen auf Arzneimitteltherapien und/oder ihre Verträglichkeit - Identifikation und Validierung von genetischen Markern, die einen prädiktiven Wert für den natürlichen Krankheitsverlauf, das Therapieansprechen und/oder die Verträglichkeit der Arzneimitteltherapien haben, durch genetische Untersuchungen (Pharmakogenetik) bei Patienten, die ihr Einverständnis speziell erklärt haben Die HCV-RNA-Spiegel wurden im Serum der Die HCV-RNA-Spiegel wurden im Serum der Blutproben von Tag 1, der Wochen 1, 2, 3, 4, 5 und 6 (ggf. plus 7, 8, 9, 10, 11 und 12) während der Studienmedikation und der Posttreatment Wochen 2, 4, 8, 12 und 24 bestimmt. Für die PK-Substudie wurden in Therapiewoche 2 intensive Blutprobenserien untersucht. Safety-Daten: Die Angabe der UE umfasst den Zeitraum der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der UE, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen und EK. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine (Stand 20.11.2013)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für diese exploratorischen Behandlungsgruppen wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Voraussetzung für den Beginn von Part 6 war eine $\geq 90\%$ SVR4-Rate in Gruppe 13. Bis zu 7 Gruppen sollten untersucht werden. Wenn in der Gruppe 18 mit 25 therapie-naiven Patienten vom GT2 oder GT3 ein Ergebnis von $\geq 90\%$ SVR4 erzielt sein sollte, sollten 25 therapie-erfahrene Patienten vom GT2 oder GT3 in Gruppe 19 eingeschlossen und über 12 Wochen mit SOF/LDV behandelt werden. Wenn in der Gruppe 21 mit 25 therapie-naiven Patienten vom GT1 ein Ergebnis von $\geq 90\%$ SVR4 bei 6-wöchiger Therapie mit SOF/LDV+RBV erzielt sein sollte, sollten 25 therapie-naive Patienten vom GT1 in Gruppe 22 eingeschlossen und über 6

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wochen mit SOF/LDV behandelt werden. Voraussetzung für den Beginn der Randomisierung in die Gruppen 16 und 17 war eine $\geq 75\%$ SVR4-Rate in Gruppe 12.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierungsliste für die Randomisierung in die Gruppen 16 und 17
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung, keine Stratifizierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung zu gleichen Teilen in die Gruppen 16 und 17 mittels Randomisierungsliste
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?	k.A.
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?	k.A.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für jede Behandlungsgruppe wird die Anzahl der Patienten und der prozentuale Anteil berechnet und angegeben. Das Safety-Analysis-Set umfasst alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Sowohl die Sicherheits- als auch die Wirksamkeitsanalyse beruht auf dem Safety-Analysis-Set.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k.A.
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) In die Behandlungsgruppen randomisierte Patienten: -SOF/LDV 12W TE (Gruppe 16): 10 -SOF/LDV+RBV 12W TE (Gruppe 17): 9 b) Patienten der randomisierten Behandlungsgruppen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben: -SOF/LDV 12W TE (Gruppe 16): 10 -SOF/LDV+RBV 12W TE (Gruppe 17): 9 c) 68 Patienten wurden im Full-Analysis-Set und im Safety-Analysis-Set berücksichtigt: -SOF/LDV 12W TE (Gruppe 16): 10 -SOF/LDV+RBV 12W TE (Gruppe 17): 9 -SOF/LDV 12W TN (Gruppe 18): 10 -SOF/LDV+RBV 12W (Gruppe 20): 14 -SOF/LDV+RBV 6W TN (Gruppe 21): 25
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	keine
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening des ersten Patienten: 18.11.2011 Letzte Untersuchung eines Patienten für den Interim Report: 15.08.2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Study Completion Date: Dezember 2013 Primary Completion Date: Oktober 2013 (Cut-Off-Zeitpunkt der Datenerhebung für den primären Endpunkt)
a: nach CONSORT 2010. b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.		

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



CONSORT Flow-Chart – Studie ELECTRON (Part 6)

Tabelle 5-7 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ERADICATE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beschreibung der Sicherheit und Wirksamkeit einer fixed-dose-Kombination (FDC) von Ledipasvir (LDV) und Sofosbuvir (SOF) bei HIV-koinfizierten therapienaiven Patienten mit CHC vom Genotyp 1
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, einarmige, monozentrische Studie der Phase IIb
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Zur Rekrutierungsart von Patienten liegen keine Informationen vor. <u>Einschlusskriterien:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre • HCV-therapienaiv, definiert als keine vorherige Behandlung mit IFN, RBV oder einem anderen zugelassenen oder experimentellen HCV-spezifischen direct-acting antiviralen Wirkstoff. • Einhaltung bestimmter empfängnisverhütender Maßnahmen • Chronische Hepatitis C bestätigt durch positiven anti-HCV-Antikörpertest, HCV-RNA-Nachweis oder HCV-Genotyp-Test innerhalb der letzten 6 Monate sowie HCV-RNA-Nachweis und positiven anti-HCV-Antikörpertest zum Zeitpunkt des Screenings oder durch Leberbiopsie • Dokumentierte HIV-Infektion mit bestimmten Bedingungen an Vortherapie, CD4-T-Zellzahl und Viruslast • Dokumentation des Hepatitis-C-Genotyps 1a, 1b oder gemischt 1a/1b • Keine Zirrhose, nachgewiesen durch Leberbiopsie oder Fibro-Test-Score • Schriftliche Einwilligungserklärung <u>Ausschlusskriterien:</u> • Klinische Zeichen einer hepatischen Dekompensation (Ascites, Enzephalopathie oder Varizenblutung) • Bestimmte schwere Erkrankungen, die gegen eine Studienteilnahme sprechen • Instabile psychiatrische Erkrankung • Vorliegen oder Verdacht auf eine maligne Erkrankung

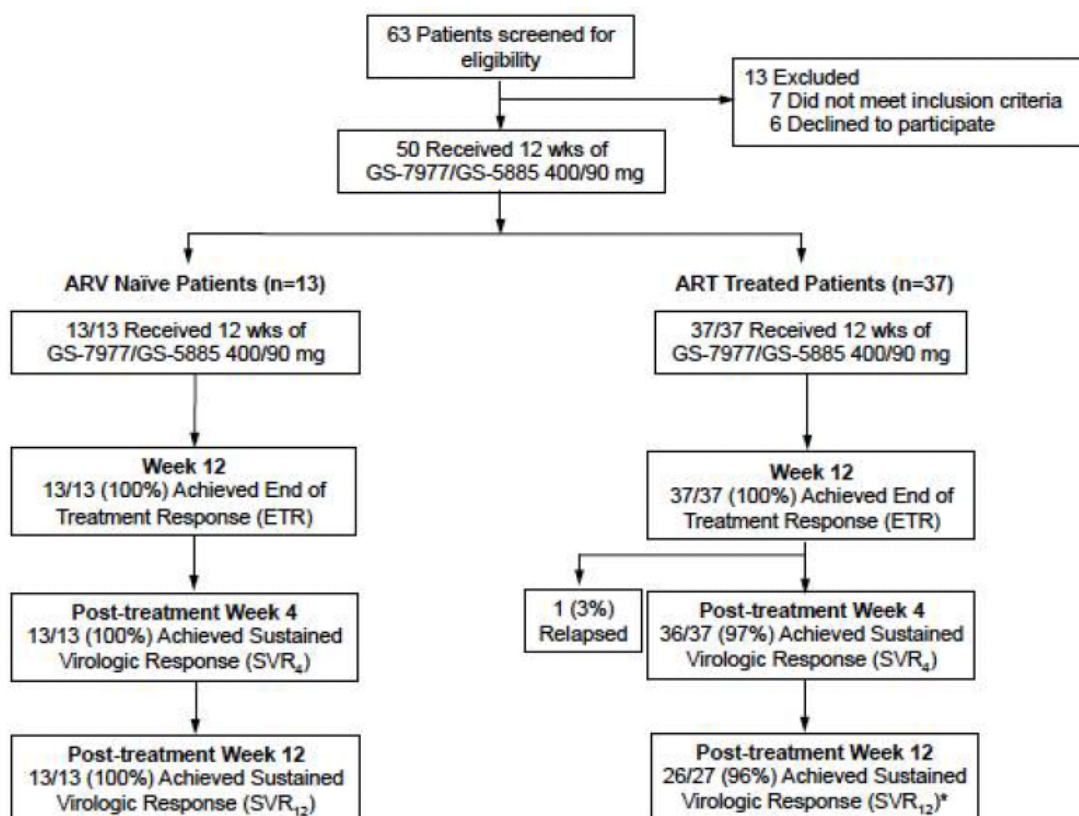
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Organtransplantation • Chronische Lebererkrankung anderer Ursache als HCV (Hämochromatosis, Wilson's disease, Alfa-1 Antitrypsin-Mangel, Cholangitis) • Hepatitis-B-Infektion • AIDS-Diagnose oder andere schwere, aktive Infektion innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening • Klinische Auffälligkeiten im EKG • Schwangere und stillende Frauen • Überschreiten bestimmter hämatologischer und biochemischer Laborparameter
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde im Clinical Research Center of the National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Maryland, durchgeführt. Die Studie wurde von NIAID, NIH aufgelegt und durch eine gemeinsame Forschungs- und Entwicklungsgruppe von NIH und Gilead Sciences Inc. unterstützt. Sammlung, Review und Analyse der Daten sowie der Bericht wurden von NIH-Investigatoren durchgeführt. Gilead Sciences Inc. stellte das Medikament und wissenschaftliche Beratung zur Verfügung.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Einarmige Studie: 12 Wochen lang einmal täglich oral LDV/SOF (400 mg/90 mg) als FDC-Tablette
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Anteil der Patienten mit SVR12 aller in die Studie eingeschlossener Patienten (sustained virologic response, definiert als HCV RNA <12 IU/mL, 12 Wochen nach Behandlungsende). Sicherheitsendpunkte: Häufigkeit und Schwere von UE, Abbruch aufgrund von UE und Änderung von Safety-Laborparametern Sekundäre Endpunkte (abgeschlossen und berichtet): Anteil der Patienten mit nichtquantifizierbarer HCV-Viruslast zu bestimmten Zeitpunkten und nach Behandlungsabbruch aufgrund von UE Änderung von Safety-Laborparametern und Evaluation von Mutationen bei HCV-Resistenzen bei Patienten mit Relaps
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	-
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Hinsichtlich der Safety wurde eine Fallzahl von 50 als ausreichend dafür berechnet, mit hoher Wahrscheinlichkeit ein UE einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ zu beobachten. Wenn die wahre Ereignishäufigkeit $\geq 10\%$ ist, liegt die Wahrscheinlichkeit, mindestens 1 UE zu beobachten, bei 96%. Wenn kein UE auftritt,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		liegt demzufolge die wahre Häufigkeit für dieses UE unter 10%. Die in dieser Studie erwartete Suppressionsrate beträgt $\geq 80\%$. Bei einer wahren Suppressionsrate von 80% kann mit dieser Fallzahl eine Schätzung der Suppressionswahrscheinlichkeit innerhalb von etwa $\pm 1,96\{(0,8)(1-0,8)/30\}^{1/2}=0,14$ vorgenommen werden. Die Baseline-Patientencharakteristika wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test für kontinuierliche Endpunkte verglichen und der Chi-Quadrat-Test für binäre Endpunkte angewendet. Geschätzter Rückgang der HCV-Viruslast wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test ausgewertet und für signifikante Werte verschiedene Vergleiche zwischen Proben nach dem Conover-Inman-Prozedere einschließlich einer Korrektur für multiples Testen durchgeführt. Analysen wurden unter Einsatz von BiAS, PRISM 6.0, SAS, STAT-CRUNCH und S-Plus 8.0 durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	-
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	-
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	-
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	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	-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	-
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Statistische Analysen: Die primären Wirksamkeits- und Sicherheits-Analysen basieren auf der Intention- to-treat-Population (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten). Wirksamkeit: Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte, in der die Anteile der Patienten mit HCV-RNA<LLOQ der Behandlungsgruppen verglichen werden, wird nach Abschluss aller Studienvisits aller Patienten bis SVR12 vorgenommen. Die Anteile der Patienten mit HCV-RNA<LLOQ über die Zeit wird auf die Behandlungsgruppen bezogen in tabellarischer und graphischer Form dargestellt. Als zusätzliche Effektivitätsauswertungen werden deskriptive Berechnungen und Auflistungen aufbereitet, einschließlich Werte und Veränderungen der HCV-RNA-Serumspiegel gegenüber Baseline und HCV-RNA-Rebound (HCV-RNA, die <LLOQ lag, wird detektierbar). Zusätzlich werden die HCV-RNA-Daten auf dem Baseline-Genotyp basierend ausgewertet. Exploratorische Analysen können einen Zusammenhang zwischen Baseline-Patientencharakteristika (einschließlich Viruslast, Genotyp, Alter, Geschlecht, Rasse, Ethnie, Fibrosescore, ALT-Spiegel, HIV-Viruslast, IL28B-Genotyp, BMI) und der antiviralen Aktivität (HCV-RNA-Verminderung, Anteile der Patienten mit HCV-RNA<LLOQ zu verschiedenen Zeitpunkten während und nach Ende der Therapie) feststellen.. Mittels Regressionsanalysen werden prädiktive Faktoren für die antivirale Aktivität gesucht. Sicherheit: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, werden in die Auswertung eingeschlossen. Die Patienten werden bezogen auf die erhaltene Behandlung analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	-
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	63 Patienten wurden gescreent und 50 in die Studie eingeschlossen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Juni 2013 bis Februar 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Ende wie geplant
a: nach CONSORT 2010.		

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



*SVR rates based on per protocol analysis

As of July 1, 2014, only 27 participants in the ARV arm had reached the SVR₁₂ timepoint

CONSORT Flow-Chart – Studie ERADICATE

Tabelle 5-8 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JAPAN GS-US-337-0113

Item ^a	Charakteristiku m	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der antiviralen Wirksamkeit einer Behandlung mit LDV/SOF mit und ohne RBV (LDV/SOF±RBV) über 12 Wochen bei therapienaiven und therapieerfahrenen Japanern mit CHC vom Genotyp 1. Die Angaben beziehen sich auf die Interimsanalyse der noch laufenden Studie.
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte, multizentrische, offene Studie der Phase 3b
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, parallele Studie. Etwa 150 therapienaive Patienten werden im Verhältnis 1:1 in folgende Gruppen randomisiert: Gruppe 1 (n~75): SOF 400 mg/LDV 90 mg FDC 12 Wochen Gruppe 2 (n~75): SOF 400 mg/LDV 90 mg FDC + RBV 12 Wochen Die Randomisierung in die Gruppen 1 und 2 ist nach dem Zirrhosestatus (mit oder ohne Zirrhose) zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziert. Etwa 150 therapieerfahrene Patienten werden im Verhältnis 1:1 in folgende Gruppen randomisiert: Gruppe 3 (n~75): SOF 400 mg/LDV 90 mg FDC 12 Wochen Gruppe 4 (n~75): SOF 400 mg/LDV 90 mg FDC + RBV 12 Wochen Die Randomisierung in die Gruppen 3 und 4 ist nach dem Zirrhosestatus (mit oder ohne Zirrhose) zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziert und nach der Kategorie der Vorbehandlung (Relapse/Breakthrough, Nonresponse, IFN-intolerant)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen: Das Original-Studienprotokoll vom 17.07.2013 wurde einmal geändert (Protocol Amendment 1 vom 22.08.2013), bevor Patienten randomisiert wurden.
4	Probanden / Patienten	---
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - Schriftliche Einwilligungserklärung - Alter: ≥ 20 Jahre - Körpergewicht: ≥ 40 kg - Viruslast: HCV-RNA-Spiegel ≥ 10⁵ IU/mL zum Zeitpunkt des Screenings - Vorbehandlung: HCV-therapienaiv (definiert als keine vorherige Behandlung mit IFN, RBV oder einem anderen zugelassenen oder experimentellen HCV-spezifischen DAA-Wirkstoff) oder HCV-therapieerfahren mit ausreichenden medizinischen Berichten über eine vorherige Behandlung mit IFN, die die Einstufung in eine der folgenden Kategorien ermöglicht: - IFN-intolerant: Patienten brachen die Behandlung mit IFN oder

Item ^a	Charakteristiku m	Studieninformation
		einem IFN-haltigen Regime aus bestimmten aufgelisteten Gründen ab. Die Gabe der letzten Dosis IFN musste mindestens 3 Monate zurückliegen und die Patienten mussten sich von den UE bzw. Laborabnormalitäten vollständig erholt haben. - o Nonresponse: Patienten erreichten während der Behandlung keinen nichtdetektierbaren HCV-RNA-Spiegel. - o Relapse/Breakthrough: Patienten erreichten während der Behandlung nichtdetektierbare HCV-RNA-Spiegel oder bei Abschluss der Therapie, aber kein SVR Für therapieerfahrene Patienten war eine Vorbehandlung mit einem anderen zugelassenen oder experimentellen HCV-spezifischen DAA-Wirkstoff außer NS3/4A-PIs ausgeschlossen. • Definitive Bestimmung des Genotyps 1 durch das Zentrallabor beim Screening • Chronische HCV-Infektion, dokumentiert durch positiven anti-HCV-Antikörpertest, positive HCV-RNA oder positiven HCV-Genotyp-Test innerhalb der letzten 6 Monate oder als Ergebnis einer Leberbiopsie • Zirrhose-Status: vorliegende Diagnose des Zirrhosestatus durch Leberbiopsie oder Fibroscan. Bis zu 40% der therapie-naiven und bis zu 40% der therapieerfahrenen Patienten durften eine kompensierte Zirrhose der Child-Pugh Class A haben. • Ausschluss eines HCC durch Ultraschalluntersuchung oder CT • EKG ohne klinisch signifikante Auffälligkeiten • Einhaltung von empfängnisverhütenden Maßnahmen und Ausschluss einer Schwangerschaft • Einhalten bestimmter Laborwertparameter <u>Ausschlusskriterien:</u> • Bei HCV-therapie-naiven Patienten vorherige Behandlung mit einem zugelassenen oder experimentellen HCV-spezifischen DAA-Wirkstoff • Bei therapieerfahrenen Patienten Vorbehandlung mit einem anderen zugelassenen oder experimentellen HCV-spezifischen DAA-Wirkstoff außer NS3/4A-PIs • Klinische Zeichen einer hepatischen Dekompensation (Ascites, Enzephalopathie, Varizenblutung, Zirrhose Child-Pugh Class B oder C) • Hepatitis-B-Infektion • HIV-Infektion • Klinisch signifikante Erkrankung, die gegen eine Studienteilnahme spricht • Organtransplantation • Bestimmte psychiatrische Erkrankungen • Vorliegen oder Verdacht auf eine maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren oder HCC in der Vorgeschichte • Schwangere oder stillende Frauen • Chronische Lebererkrankung anderer Ursache als HCV (Hämochromatosis, Wilson's disease, α-1-Antitrypsin-Mangel, Cholangitis)
4b	Studienorganisation und Ort der	Sponsor: Gilead Sciences, Inc.

Item ^a	Charakteristiku m	Studieninformation
	Studiendurchführung	Patienten wurden in 19 Studienzentren in Japan eingeschlossen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>FDC LDV/SOF 12W TN</u> (Gruppe 1) 12 Wochen lang einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) <u>FDC LDV/SOF + RBV 12W TN</u> (Gruppe 2) 12 Wochen lang einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhängig 600, 800 oder 1000 mg/Tag bid <u>FDC LDV/SOF 12W TE</u> (Gruppe 3) 12 Wochen lang einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) <u>FDC LDV/SOF + RBV 12W TE</u> (Gruppe 4) 12 Wochen lang einmal täglich oral FDC LDV/SOF (400 mg/90 mg) plus RBV oral gewichtsabhängig 600, 800 oder 1000 mg/Tag bid Dosismodifikationen waren bei LDV/SOF nicht erlaubt. Bei RBV war eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch gemäß Protokoll und Dosismodifikationsschemata der Fachinformation zugelassen. RBV wurde gemäß der japanischen Fachinformation von COPEGUS aufgeteilt in zwei tägliche Dosen verabreicht.
6	Zielkriterien	---
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte: - SVR12 (sustained virologic response, definiert als HCV-RNA < LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende) - Safety-Daten Sekundäre Endpunkte: - Anteile der Patienten mit SVR4 und SVR24 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität Erhebungszeitpunkte - Körperliche Untersuchung inkl. Erfassung von Vitalzeichen und Begleitmedikation erfolge zu Studienbeginn und den Visiten in den Wochen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 und 12 bzw. bei frühzeitigem Studienabbruch; nach Absetzen der Studienmedikation erfolgte eine Nachbeobachtung zu Follow-Up-Woche 4, 12 und 24 - Laboruntersuchungen (Hämatologie und Blutchemie) fanden zu Studienbeginn und den Visiten in den Wochen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 und 12 bzw. bei frühzeitigem Studienabbruch statt; nach Absetzen der Studienmedikation erfolgte eine Nachbeobachtung zu Follow-Up-Woche 4 - Die Erfassung von Unerwünschten Ereignissen erfolge zu Studienbeginn und den Visiten in den Wochen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 und 12 bzw. bei frühzeitigem Studienabbruch; nach Absetzen der Studienmedikation erfolgte eine Nachbeobachtung zu Follow-Up-Woche 4 - Die Erfassung der Viruslast erfolge zu Studienbeginn und den Visiten in den Wochen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 und 12 bzw. bei frühzeitigem Studienabbruch; nach Absetzen der Studienmedikation erfolgte eine Nachbeobachtung zu Follow-Up-Woche 4, 12 und 24

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Lebensqualität der Patienten wurde zu Studienbeginn und den Visiten in den Wochen 4, 8 und 12 bzw. bei frühzeitigem Studienabbruch erhoben; nach Absetzen der Studienmedikation erfolgte eine Nachbeobachtung zu Follow-Up-Woche 4 und 8 Der zur Bestimmung der Lebensqualität eingesetzte SF-36-Survey ist ein weitverbreiteter Patient-reported-outcome-survey mit gut etablierter Reliabilität und Validität.

Item ^a	Charakteristiku m	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
7	Fallzahl	---
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<u>Bestimmung der Fallzahl und Power</u> Therapienaive Patienten: Etwa 150 terapienaive Patienten wurden in der Studie randomisiert (jeweils 75 Patienten in Gruppe 1 und 2). In jeder Gruppe mussten etwa 60% der Patienten (45 Patienten) ohne Zirrhose sein und bis zu 40% der Patienten (30 Patienten) durften eine kompensierte Zirrhose der Child-Pugh Class A haben. Therapienaive Patienten ohne Zirrhose: Eine Fallzahl von 45 Patienten ohne Zirrhose jeweils in Gruppe 1 und 2 bietet eine Power von mindestens 90%, um eine Verbesserung der SVR-Rate von 23% gegenüber der adjustierten historischen Kontrollrate von 63% zu entdecken, wobei ein 2-seitiger exakter Einstichproben-Binomialtest auf dem Signifikanzniveau 0,025 nach einer Bonferroni-Korrektur eingesetzt wird. Therapienaive Patienten mit Zirrhose: Für die terapienaiven Patienten mit Zirrhose wurde keine formelle Fallzahlberechnung vorgenommen. Bis zu 40% der Patienten (30 Patienten) jeweils in den Gruppen 1 und 2 durften eine kompensierte Zirrhose haben. Bei einer Fallzahl von 30 Patienten mit Zirrhose jeweils in Gruppe 1 und 2 erreicht ein zweiseitiges exaktes 95%-Konfidenzintervall höchstens eine Länge von 38%. Therapieerfahrene Patienten: Etwa 150 therapieerfahrene Patienten wurden in der Studie randomisiert (jeweils 75 Patienten in Gruppe 3 und 4). In jeder Gruppe mussten etwa 60% der Patienten (45 Patienten) ohne Zirrhose sein und bis zu 40% der Patienten (30 Patienten) durften eine kompensierte Zirrhose der Child-Pugh Class A haben. Von den 75 Patienten in den Gruppe 3 und 4 sollten etwa 45 Relapser/Breakthroughs, etwa 20 Nonresponder und etwa 10 IFN-intolerante Patienten sein. Zur Berechnung der Fallzahl bei den therapieerfahrenen Patienten wurde ein Konfidenzintervall-Annäherungsverfahren mit dem Ziel eingesetzt, die SVR-Rate in einer Population mit begrenzten Therapieoptionen zu bestimmen, und keine spezifische Hypothese getestet. Bei einer Fallzahl von von 75 Patienten jeweils in Gruppe 3 und 4 erreicht ein zweiseitiges exaktes 95%-Konfidenzintervall höchstens eine Länge von 24%. Bei einer Fallzahl von 30 Patienten mit Zirrhose beträgt die Länge des zweiseitigen exakten 95%-Konfidenzintervalls höchstens 38%. Fallzahlen von 45 Relapsen/Breakthroughs, 20 Nonresponders und 10 IFN-intoleranten Patienten jeweils in Gruppe 3 und 4 ergeben zweiseitige exakte 95%-Konfidenzintervalle von höchstens 31%, 46% bzw. 63% Länge.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nach Abschluss aller Visiten in Posttreatment-Woche 12 aller Patienten oder ihrem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie wurden für einen Interimsreport Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen durchgeführt. Diese Primäranalyse schloss alle Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten bis zur Posttreatment-Woche 12 ein (Finalisierungsdatum 11.06.2014). Die finale Analyse wird vorgenommen, wenn alle Visiten der Posttreatment-Woche 24 aller Patienten stattgefunden haben oder sie vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind, und im finalen CSR berichtet.

Item ^a	Charakteristiku m	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	---
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Randomisierungssequenz
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung im Verhältnis 1:1 der therapienaiven Patienten in die Gruppen 1 und 2 ist nach dem Zirrhosestatus (mit oder ohne Zirrhose) zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziert. Die Randomisierung der therapieerfahrenen Patienten in die Gruppen 3 und 4 ist nach dem Zirrhosestatus (mit oder ohne Zirrhose) zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziert und nach der Kategorie der Vorbehandlung (Relapse/Breakthrough, Nonresponse, IFN-intolerant).
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	Offene Studie. Die Randomisierung und Behandlungszuteilung der Patienten wurde mittels interactive web response system (IWRS) vorgenommen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Es wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste vom Sponsor der Studie bereitgestellt. Die Studienärzte führten das Screening durch und bestätigten die Erfüllung der Auswahlkriterien zur Aufnahme in die Studie. Die Randomisierung und Behandlungszuteilung der Patienten wurde mittels interactive web response system (IWRS) vorgenommen
11	Verblindung	---
11a	Waren a) die Probanden /	Offene Studie

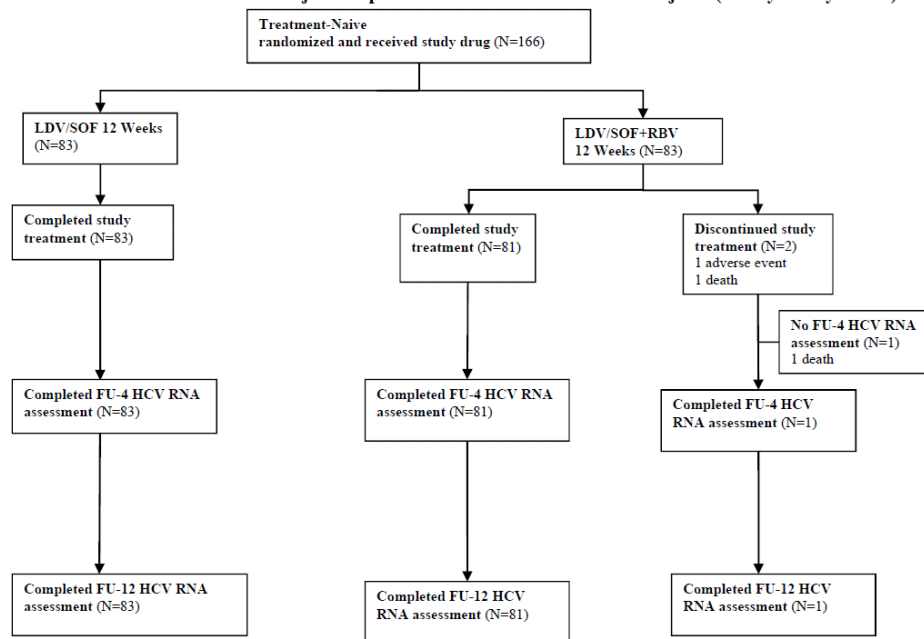
Item ^a	Charakteristiku m	Studieninformation
	Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht anwendbar.
12	Statistische Methoden	---
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	In den Wirksamkeitsanalysen wurden die Daten getrennt nach der Vorbehandlung (therapienaiv oder therapieerfahren) und der Studienmedikation (LDV/SOF oder LDV/SOF+RBV) auf Grundlage der FAS-Population berechnet. Für die Sicherheitsanalysen wurden die Daten nur entsprechend der Studienmedikation (LDV/SOF oder LDV/SOF+RBV) gruppiert, sofern sie nicht anderweitig spezifiziert waren (z.B. UE entsprechend randomisierter Behandlung und Altersgruppe <65 Jahre oder ≥ 65Jahre). Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war SVR12 (HCV-RNA < LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende) in der FAS-Population. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt SVR12 wurde nach Abschluss aller Visiten in Posttreatment-Woche 12 aller Patienten oder ihrem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie ausgewertet. Die SVR-Raten wurden getrennt nach Vorbehandlung und Behandlungsgruppe mit einem Punktschätzer in einem zweiseitigen exakten 95%-Konfidenzintervall entsprechend der Binomialverteilung mittels der Clopper-Pearson-Methode bestimmt. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: Die virologischen Endpunkte wurden zusammengefasst, indem der Anteil der Patienten mit SVR12, virologischem Versagen (mit Subgruppen mit virologischem Versagen während oder nach der Therapie) und andere (diejenigen, die kein SVR12 erreichten, aber die Kriterien eines virologischen Versagens nicht erfüllten) berücksichtigt wurden. Der Anteil der Patienten mit SVR4, definiert als HCV-RNA < LLOQ 4 Wochen nach Behandlungsende, wurde getrennt nach Vorbehandlung, nach Behandlungsgruppe und gemeinsam (overall) ausgewertet. Die Ergebnisse des weiteren sekundären Endpunkts des Anteils der Patienten mit SVR24 werden im finalen CSR enthalten sein. Die Konkordanzdaten bezüglich SVR12 und SVR24 werden ebenso im im finalen CSR aufgeführt.

Item ^a	Charakteristiku m	Studieninformation
		Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life): Im Interimsreport sind alle SF-36-Daten von allen Zeitpunkten bis zur Posttreatment-Woche 12 aufgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen zum primären Wirksamkeitsendpunkt werden für folgende Subgruppen durchgeführt: • Altersgruppe zum Zeitpunkt der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (weiblich, männlich) • Baseline BMI (< 25 kg/m², ≥ 25 kg/m²) • Zirrhosestatus (mit oder ohne Zirrhose) • Ansprechen auf eine vorherige HCV-Therapie (Nonresponse, Relaps/Breakthrough, IFN- intolerant) bei therapieerfahrenen Patienten • IFN-Anwendbarkeit (IFN-eligible, IFN-ineligible) bei therapienaiven Patienten • Baseline HCV-RNA (< 800.000 IU/mL, ≥ 800.000 IU/mL) • Baseline ALT (≤ 1.5 × ULN, > 1.5 × ULN) • IL28B-Genotype (CC, non-CC) • Adhärenz bezüglich des Studienregimes (< 80%, ≥ 80%) Für jede Subgruppe werden Punktschätzer und exakte 95%-Konfidenzintervalle zu den SVR12-Raten getrennt nach Vorbehandlung und Behandlungsgruppe berichtet. Die zweiseitigen exakten 95%-Konfidenzintervalle basieren auf der Clopper-Pearson-Methode. Eine Forest-Plot-Grafik präsentiert Punktschätzer und 95%-Konfidenzintervalle zu den SVR12-Raten von jeder Subgruppe.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
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	a) Gruppe 1 (therapienaiv, SOF/LDV) = 83 Gruppe 2 (therapienaiv, SOF/LDV + RBV) = 83 Gruppe 3 (therapieerfahren, SOF/LDV) = 88 Gruppe 4 (therapieerfahren, SOF/LDV + RBV) = 87 b) Gruppe 1 (therapienaiv, SOF/LDV) = 83 Gruppe 2 (therapienaiv, SOF/LDV + RBV) = 83 Gruppe 3 (therapieerfahren, SOF/LDV) = 88 Gruppe 4 (therapieerfahren, SOF/LDV + RBV) = 87 c) Gruppe 1 (therapienaiv, SOF/LDV) = 83 Gruppe 2 (therapienaiv, SOF/LDV + RBV) = 83 Gruppe 3 (therapieerfahren, SOF/LDV) = 88 Gruppe 4 (therapieerfahren, SOF/LDV + RBV) = 87

Item ^a	Charakteristiku m	Studieninformation
	berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossene n Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verlorene Patienten Gruppe 1 (therapienaiv, SOF/LDV) → keine verlorene Patienten Gruppe 2 (therapienaiv, SOF/LDV + RBV) → • Abbruch wegen UE = 1 • Todesfälle = 1 Gruppe 3 (therapieerfahren, SOF/LDV) → keine verlorene Patienten Gruppe 4 (therapieerfahren, SOF/LDV + RBV) → keine verlorene Patienten Ausgeschlossene Patienten Gruppe 1 (therapienaiv, SOF/LDV) → keine ausgeschlossenen Patienten Gruppe 2 (therapienaiv, SOF/LDV + RBV) → keine ausgeschlossenen Patienten Gruppe 3 (therapieerfahren, SOF/LDV) → keine ausgeschlossenen Patienten Gruppe 4 (therapieerfahren, SOF/LDV + RBV) → keine ausgeschlossenen Patienten
14	Aufnahme / Rekrutierung	---
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahm e der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtun g	15.10.2013 (Screening des ersten Patienten) 04.06.2014 (letzte Patientenuntersuchung für den Interim-Report)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie; Für den Interim-Studienbericht (CSR) wurden die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen nach Abschluss aller Visiten in Posttreatment-Woche 12 aller Patienten oder ihrem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie durchgeführt. Diese Primäranalyse schloss alle Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten bis zur Posttreatment-Woche 12 ein (Finalisierungsdatum 11.06.2014). Die finale Analyse wird vorgenommen, wenn alle Visiten der Posttreatment-Woche 24 aller Patienten stattgefunden haben oder sie vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind, und im finalen CSR berichtet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

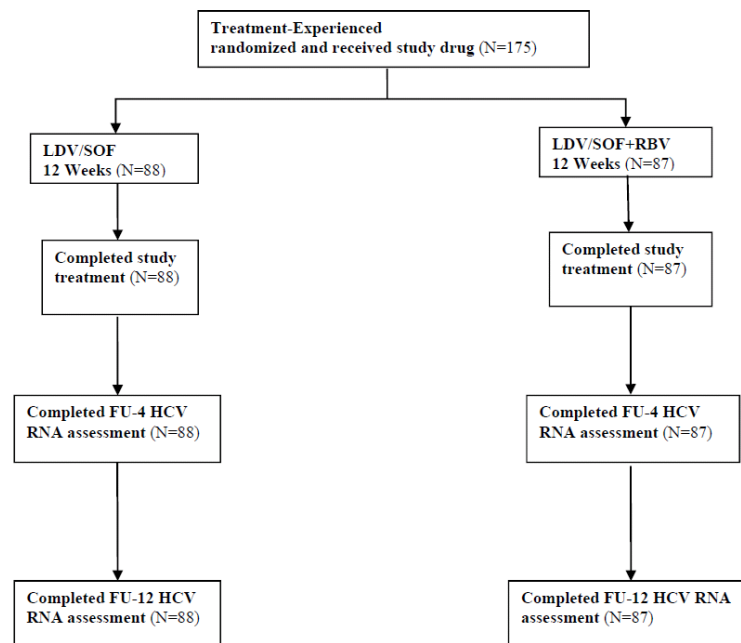
Figure 8-1. GS-US-337-0113: Subject Disposition for Treatment-Naïve Subjects (Safety Analysis Set)



FU-x = follow-up visit at x weeks after discontinuing treatment

Note: Subject disposition for treatment-experienced subjects is presented in Figure 8-2.

Source: Section 15.1, Figure 1

Figure 8-2. GS-US-337-0113: Subject Disposition for Treatment-Experienced Subjects (Safety Analysis Set)

FU-x = follow-up visit at x weeks after discontinuing treatment

Note: Subject disposition for treatment-naïve subjects is presented in Figure 8-1.

Source: Section 15.1, Figure 1

CONSORT Flow-Chart – Studie GS-US-337-0113

Tabelle 5-9 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-337-0121

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde Studie im Parallelgruppendesign; Randomisierung im Verhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht ersichtlich
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Alter ≥ 18 Jahre • BMI ≥ 18 kg/m² • Nachweis von HCV-RNA Genotyp 1 • Vorheriges Versagen einer Therapie mit PEG/RBV und mit PI/PRG/RBV • Diagnose einer Zirrhose • Nicht schwanger und bereit zu kontraceptiven Maßnahmen während der Studie • Allgemein gute Gesundheit (mit Ausnahme der CHC) <u>Ausschlusskriterien:</u> • Aktuell oder anamnestisch klinisch relevante Erkrankung außer CHC, die nach Meinung des Behandlers mit der Behandlung während der Studie interferieren könnten • Klinische Zeichen einer Leberinsuffizienz • Organtransplantation • Schwerwiegende Erkrankung (Lunge, Herz, psychiatrisch) • Bösartige Erkrankung während der letzten 5 Jahre • Schwerwiegende Arzneimittelallergie (Anaphylaxie oder hepatotoxisch) • Vorherige Anwendung von experimentellen HCV-spezifischen DAAs • Schwangerschaft oder schwangere Partnerin • Chronische Lebererkrankung anderer Ursache • Infektion mit Hepatitis-B-Virus oder HIV • Klinisch relevante Alkohol- oder Drogenabhängigkeit während der letzten 12 Monate • Kontraindikation für die Anwendung von Ribavirin • Behandlung mit Medikamenten, die entsprechend des

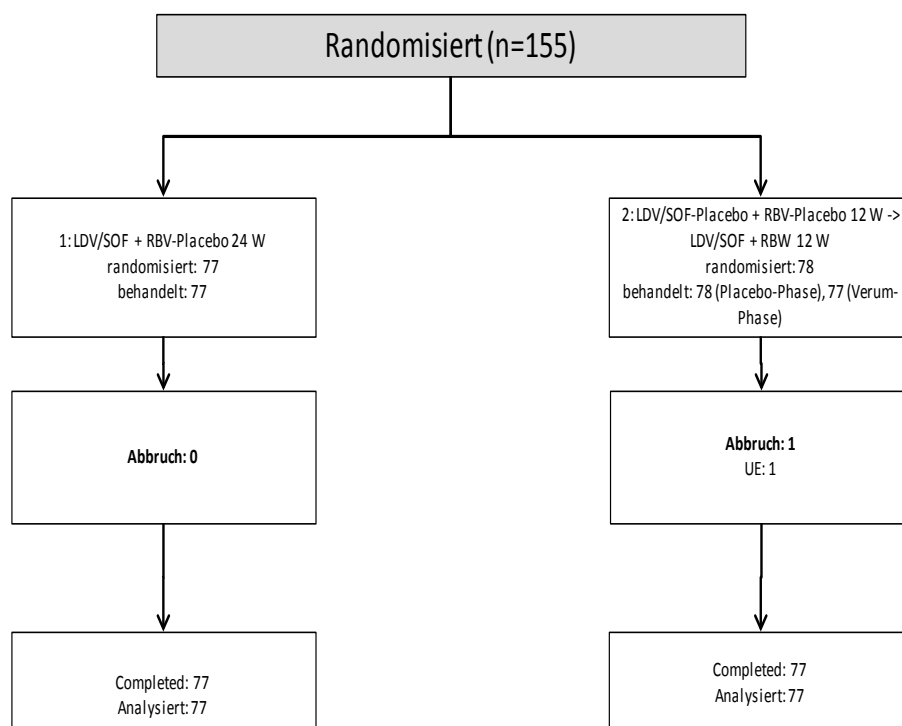
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienprotokolls nicht erlaubt sind • Chronische Anwendung von Immunsuppressiva • Bekannte Überempfindlichkeit für RBV, LDV oder SOF
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit rund 20 Zentren in Frankreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe 1:</u> Fixdosiskombination LDV/SOF (LDV 90mg, SOF 400mg) einmal täglich oral sowie RBV-Placebo in geteilter Dosis (bei Körpergewicht <75kg Placebo entsprechend 1000 mg Ribavirin, bei Körpergewicht ≥75kg Placebo entsprechend 1200 mg Placebo; Einnahme bei 1000mg-RBV-Placebo verteilt auf 2 Tabletten morgens und 3 Tabletten abends oder 3 Tabletten morgens und 2 Tabletten abends; Einnahme bei 1200mg-RBV-Placebo verteilt auf je 3 Tabletten morgens und abends) für 24 Wochen <u>Gruppe 2:</u> Gematchtes Placebo für Fixdosiskombination LDV/SOF (einmal täglich oral) und gematchtes Placebo für RBV (geteilte Dosis) für 12 Wochen gefolgt von 12 Wochen Fixdosiskombination LDV/SOF einmal täglich oral und Ribavirin in geteilter Dosis oral. Dosierung für RBV bzw. RBV-Placebo körpertgewichtsabhängig (bei Körpergewicht <75kg 1000 mg Ribavirin bzw. RBV-Placebo, bei Körpergewicht ≥75kg 1200 mg RBV bzw. RBV-Placebo; Einnahme bei 1000mg RBV/RBV-Placebo verteilt auf 2 Tabletten morgens und 3 Tabletten abends oder 3 Tabletten morgens und 2 Tabletten abends; Einnahme bei 1200mg RBV/RBV-Placebo verteilt auf je 3 Tabletten morgens und abends)
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 Zielkriterien: • Bestimmung der antiviralen Wirksamkeit (gemessen als Anteil der Probanden mit SVR12) für die Anwendung der FDC LDV/SOF für 24 Wochen bzw. der FDC LDV/SOF + RBV Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit der geprüften Arzneimitteltherapie Sekundäre Zielkriterien: • Bestimmung des Anteils von Probanden mit Erreichen von SVR 4 bzw. 24 Wochen nach Therapieende • Vergleich der Sicherheitsprofile während der ersten 12 Wochen in Gruppe 1 (FDC LDV/SOF) mit den ersten 12 Wochen in Gruppe 2 (Placebo) • Vergleich der Sicherheitsprofile innerhalb Gruppe 2 zwischen den ersten 12 Wochen (Placebo) und den zweiten 12 Wochen (FDC LDV/SOF + RBV) • Bewertung der Kinetik zirkulierender HCV-RNA während und nach der Behandlung • Bewertung des Auftretens viraler Resistenzen gegenüber LDV und SOF während und nach der Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Mit Fallzahl von 75 Probanden in jeder Gruppe kann mit einer Power von 80% ein Unterschied von 15% zwischen den beiden Gruppen bezogen auf die SVR12-Raten nachgewiesen werden
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Zwischenanalysen vorgesehen. Vorzeitiger Studienabbruch ist vorgesehen bei: • Anstieg der ALT um das 10-fache gegenüber Ausgangswert • Anstieg der ALT auf 15-fachen unteren Normalwert • Exanthem von einer Schwere Grad 3 oder höher • Ereignis von einer Schwere Grad 4 oder höher, für das ein Zusammenhang mit der FDC LDV/SOF angenommen wird • Interkurrente Erkrankung, die die Bewertung des klinischen Status relevant beeinflusst • Nicht akzeptable Toxizität • Kein virologisches Ansprechen entsprechend der im Protokoll vorgegebenen Angaben • Entscheidung des Probanden • Relevante Protokollverletzung • Proband nicht compliant
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angabe
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach • HCV-Genotyp (1a, 1b, gemischt) • Ansprechen auf vormalige HCV-Therapie (HCV-RNA nie unter der Nachweisgrenze vs. HCV-RNA war unter der Nachweisgrenze)
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 Behandlung erfolgte doppelblind. Die Verteilung der Patienten auf die Gruppen erfolgte über ein Interaktives Web-Response-System (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	Die Verteilung der Patienten auf die Gruppen erfolgte über ein Interaktives Web-Response-System (IWRS).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	a) Die Patienten waren verblindet. b) Die behandelnden Ärzte waren verblindet. c) Aus dem Studienprotokoll geht nicht hervor, dass diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, nicht verblindet waren. Die Verblindung wurde durch Gabe gematchter Placebos vorgenommen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primärer Endpunkt</u> - Es wird die SVR-Rate in beiden Behandlungsgruppen bewertet. Dazu werden 2-seitige exakte Konfidenzintervalle gebildet, wobei eine binomiale Verteilung verwendet wird (Methode nach Clopper-Pearson). Sekundäre Endpunkte - Anteil der Patienten mit HCV-RNA unter der Nachweisgrenze zum Zeitpunkt 4 und 24 Wochen (SVR4 bzw. 24) nach Ende der Behandlung - Anteil der Patienten mit HCV-RNA unter der Nachweisgrenze während der Behandlung - Änderung der HCV-RNA seit Tag 1 - Anteil der Patienten mit Therapieversagen (Breakthrough oder Relaps)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Exploratorische Analysen können durchgeführt werden, um die Beziehung zwischen demografischen und anderen Patientencharakteristika (Stand: Tag1) einschließlich Viruslast, Genotyp, Alter, Geschlecht, Rasse, Ethnie, Zirrhosestatus, Ansprechen auf vorherige Behandlung, ALT, BMI und antiviraler Aktivität (Absenkung der HCV-RNA, Anteil der Patienten, bei denen die HCV-RNA unter die Nachweisgrenze gesunken ist) zu verschiedenen Zeitpunkten zu untersuchen.
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,	a) Es wurden in Gruppe 1 n=77 und in Gruppe 2 78 Patienten randomisiert. b) Alle Patienten begannen mit der geplanten Behandlung. c) Aus Gruppe 1 wurden alle randomisierten Patienten bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt, aus Gruppe 2 77 Patienten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Es ging kein Patient verloren und es wurde kein Patient ausgeschlossen. Gruppe 2: Bei einem Patienten trat während der 12-wöchigen Placebo-Phase eine Sepsis auf. Dieser Patient wurde ausgeschlossen und bei der Analyse des primären Zielkriteriums nicht berücksichtigt.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 10/2013 Finale Dateneinholung für primären Endpunkt: 09/2014 Die Patienten wurden ab Ende der Behandlung 24 Wochen nachbeobachtet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde wie geplant abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

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



CONSORT Flow Chart – Studie GS-US-337-0121

Tabelle 5-10 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SOLAR-1 GS-US-337-0123

Item ^a	Charakteristiku m	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Ziele der Studie sind: • Beurteilung der antiviralen Wirksamkeit einer Behandlung mit SOF/LDV in einer fixed-dose-Kombination(FDC)-Tablette + Ribavirin (RBV) über 12 oder 24 Wochen bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung (entweder vor der Lebertransplantation oder aktuell nicht auf der Warteliste) und Patienten nach Lebertransplantation mit HCV-Infektion gemessen mittels SVR12 (definiert als HCV-RNA <Lower Limit of Quantification [LLOQ] 12 Wochen nach Therapieende) • Sicherheit und Verträglichkeit von SOF/LDV-FDC + RBV bei Gabe über 12 oder 24 Wochen bei allen Patienten der Population Sekundäre Ziele der Studie sind: • Bestimmung der Anteile der Patienten mit SVR zu den Zeitpunkten 2, 4, 8 und 24 Wochen nach Therapieende (SVR2, SVR4, SVR8 und SVR24) • Beurteilung, ob die Gabe von SOF/LDV-FDC bei Patienten mit HCV-Infektion nach einer Lebertransplantation das Wiederauftreten verhindert, anhand der Bestimmung der sustained post-transplant virological response (HCV-RNA <LLOQ) 12 Wochen nach der Transplantation (bei den Patienten, die sich während der Studie einer Lebertransplantation unterziehen) • Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit gemessen anhand der Veränderung des Child-Pugh Turcotte (CPT) Scores und des Model for End Stage Liver Disease (MELD) Scores während der Behandlung und der Follow-up-Phase. • Untersuchung des Auftretens von viralen Resistenzen gegenüber SOF/LDV-FDC während der Behandlung und nach Behandlungsende • Evaluation der Kinetik zirkulierender HCV-RNA während der Behandlung und nach Behandlungsende • Charakterisierung der Steady-State-Pharmakokinetik der Studienmedikation Exploratorisches Ziel der Studie ist die Identifizierung und Validierung von genetischen Markern, die einen prädiktiven Wert für den natürlichen Krankheitsverlauf, das Therapieansprechen und/oder die Verträglichkeit der Arzneimitteltherapien haben, durch genetische Untersuchungen (Pharmakogenetik) bei Patienten, die ihr Einverständnis speziell erklärt haben.
Methoden		
3	Studiendesign	Multizentrische, offene Studie der Phase 2
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie unterteilt sich in die Kohorte A der Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und die Kohorte B der Post-Transplantierten. Kohorte A – Fortgeschrittene Lebererkrankung (Advanced Liver Disease) • Gruppe 1: Patienten mit Zirrhose und moderater Leberschädigung (Child-Pugh Class B; 7-9) • Gruppe 2: Patienten mit Zirrhose und schwerer Leberschädigung (Child-Pugh Class C; 10-12)

Item ^a	Charakteristiku m	Studieninformation
		Kohorte B – Lebertransplantierte (Post Transplant) • Gruppe 3: Patienten ohne Zirrhose (Fibrosestadium F0-F3) und ohne Anzeichen einer hepatischen Dekompensation • Gruppe 4: Patienten mit Zirrhose und milder Leberschädigung (Child-Pugh Class A; 5-6) • Gruppe 5: Patienten mit Zirrhose und moderater Leberschädigung (Child-Pugh Class B; 7-9) • Gruppe 6: Patienten mit Zirrhose und schwerer Leberschädigung (Child-Pugh Class C; 10-12) • Gruppe 7: Patienten mit aggressiver wiederkehrender Erkrankung nach Transplantation mit Cholestase (fibrosing cholestatic hepatitis) In jede Gruppe sollen etwa 50 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert werden, sodass jeweils 25 Patienten die Behandlung über 12 Wochen und 25 Patienten über 24 Wochen erhalten. Als Ausnahme ist für die Kohorte B, Gruppe 3 der Einschluss von 100 Patienten vorgesehen, die im Verhältnis 1:1 randomisiert die Studienmedikation über 12 Wochen oder 24 Wochen erhalten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k.A.
4	Probanden / Patienten	---
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Schriftliche Einwilligungserklärung • Alter: ≥ 18 Jahre • BMI: ≥ 18 kg/qm • Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1 oder 4, dokumentiert durch positiven anti-HCV-Antikörpertest, positive HCV-RNA oder positiven HCV-Genotyp-Test innerhalb der letzten 6 Monate oder als Ergebnis einer Leberbiopsie • Viruslast: HCV-RNA quantifizierbar zum Zeitpunkt des Screenings • EKG ohne klinisch signifikante Auffälligkeiten • Einhaltung von empfängnisverhütenden Maßnahmen und Ausschluss einer Schwangerschaft • Zirrhose-Status: vorliegende Diagnose des Zirrhosestatus (durch Leberbiopsie, Fibroscan oder FibroTest®-Score) oder Zustimmung zur Durchführung einer Leberbiopsie (außer bei Kohorte B, Gruppe 7) • Zusätzlich für Kohorte A: Noch keine vorherige Lebertransplantation und falls auf der Warteliste Zeitraum von mindestens 12 Wochen bis zur Transplantation <u>Ausschlusskriterien:</u> • Chronische Hepatitis B Infektion • HIV Infektion • Behandlung mit IFN, RBV, Telaprevir, Boceprevir oder anderer HCV-Therapie innerhalb eines Monats vor dem Screening

Item ^a	Charakteristiku m	Studieninformation
		• Vorherige Behandlung mit einem HCV-NS5A-Inhibitor • Behandlung mit GM-CSF, Epoetin alfa oder anderem hämatopoietischem Wirkstoff • Alpha-fetoprotein (AFP) > 50 • Maligne Erkrankung einschließlich hepatozelluläres Karzinom • Vorgeschichte einer anderen klinisch signifikanten chronischen Lebererkrankung (z.B. Hämochromatosis, Autoimmunhepatitis, Wilson's disease, α-1-Antitrypsin-Mangel, Alkoholleber, Fettleber oder toxische Exposition), die das Ansprechen auf die HCV-Therapie beeinträchtigen kann. • Drogen- oder Alkoholabusus in der Vorgeschichte • Transplantation anderer Organe als Leber und Niere in der Vorgeschichte • Bakterielle Peritonitis zum Zeitpunkt des Screenings • Infektion, die eine systemische Behandlung mit Antibiotika erfordert zum Zeitpunkt des Screenings • Stillende Frauen • Überschreiten bestimmter hämatologischer und biochemischer Laborparameter
4b	Studienorganisat ion und Ort der Studiendurchfüh rung	Sponsor: Gilead Sciences, Inc. 29 Zentren in den United States
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	LDV 400mg/SOF 90 mg-FDC-Tablette einmal täglich plus Ribavirin (RBV). In Kohorte B, Gruppen 3, 4 und 7 bis zu 1000 – 1200 mg RBV täglich (1000 mg für Patienten <75 kg und 1200 mg $\geq$ 75 kg). Da volle Dosen RBV bei fortgeschrittener und dekompensierter Lebererkrankung oft nicht vertragen werden, sodass eine RBV-assoziierte Anämie entsteht, wurde in Kohorte A, Gruppen 1 und 2 sowie in Kohorte B, Gruppen 5 und 6 RBV mit einer Startdosis von 600 mg täglich begonnen und nur bei guter Verträglichkeit bis zu 1000 mg für Patienten <75 kg und 1200 mg bei $\geq$ 75 kg auftitriert.
6	Zielkriterien	---
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpu nkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmetho den (z. B. Mehrfachbeobac htungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstru menten	Primäre Endpunkte: • SVR12 (HCV-RNA < LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende) • Anteil der Patienten mit Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE. In Kohorte B und bei Teilnehmern in Kohorte A, bei denen während der Studie eine Transplantation vorgenommen wird, die Todesfälle und Transplantatabstoßungen. Sekundäre Endpunkte: • Bestimmung der Anteile der Patienten mit SVR zu den Zeitpunkten 2, 4, 8 und 24 Wochen nach Therapieende (SVR2, SVR4, SVR8 und SVR24) • Anteil der Patienten mit HCV-RNA <LLOQ während der Behandlungsphase • Absolute HCV-Spiegel und Veränderungen bis Woche 8 • Virologisches Versagen • Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit gemessen anhand der Veränderung des Child-Pugh Turcotte (CPT) Scores und des Model for End Stage Liver Disease (MELD) Scores Bei Patienten, bei denen während der Studie eine Lebertransplantation vorgenommen wird, werden die Werte für die primären und sekundären Endpunkte

Item ^a	Charakteristiku m	Studieninformation
		ab dem Zeitpunkt der Transplantation zensiert. Bei den Patienten mit Transplantation während der Studie wird der Anteil der Patienten mit PTVR (post-transplant virologic response, HCV-RNA < LLOQ 12 Wochen nach Transplantation) in der FAS für die Patienten mit HCV-RNA < LLOQ bei der letzten Bestimmung vor der Transplantation berechnet. Patienten, denen eine HCV-infizierte Leber transplantiert wird, werden aus der Analyse ausgeschlossen. Weiterer Endpunkt: • Auftreten von viralen Resistenzen gegenüber SOF oder LDV während und nach der Behandlung.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k.A.
7	Fallzahl	---
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Berechnung der Fallzahlen wurden verschiedene historische SVR-Raten herangezogen und jeweils für Fallzahlen von 25 und 50 Patienten pro Gruppe und Behandlungsdauer die unteren Grenzen der einseitigen 95%-Konfidenzintervalle nach der Clopper-Pearson-Methode bestimmt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	---
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung und Zuteilung der Behandlung mittels Interactive Web Response System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung	Randomisierung und Zuteilung der Behandlung mittels Interactive Web Response System (IWRS) Es handelt sich um eine offene Studie.

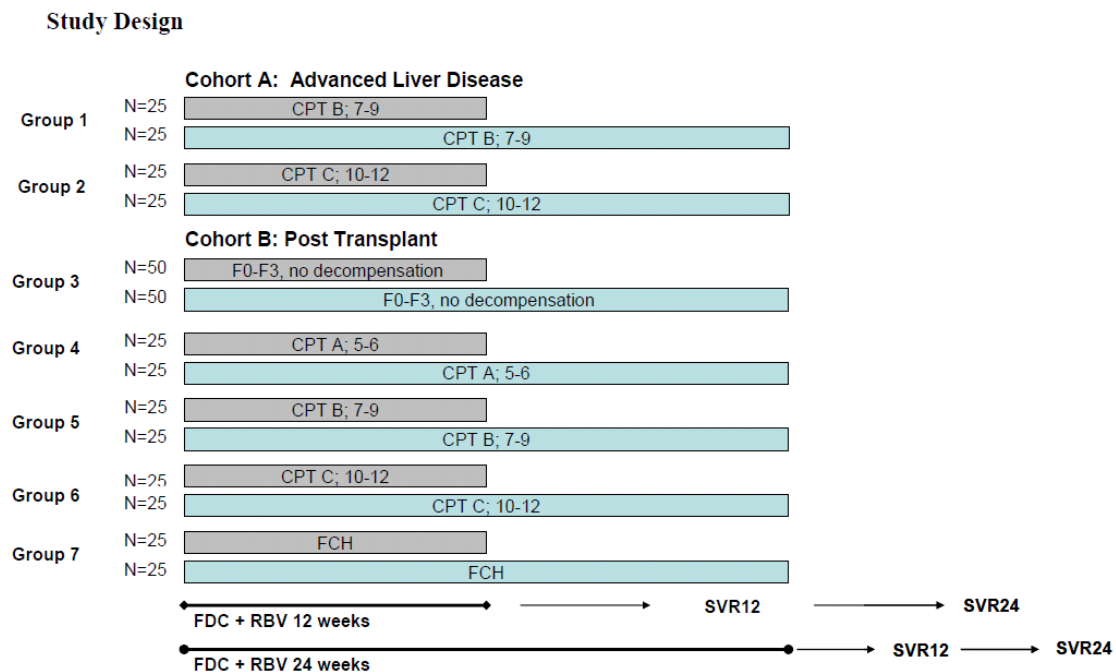
Item ^a	Charakteristiku m	Studieninformation
	der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierung sliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patie nten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patie nten den Gruppen zu?	Randomisierung und Zuteilung der Behandlung mittels Interactive Web Response System (IWRS)
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), b), c) Es handelt sich um eine offene Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	---

Item ^a	Charakteristiku m	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist der Anteil der Patienten mit SVR12, definiert als HCV-RNA < LLOQ (entsprechend < 25 IU/ml) 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation, im Full analysis set. Der Anteil der Patienten und das zweiseitige 90%-Konfidenzintervall (berechnet nach der Clopper-Pearson-Methode) werden jeweils bezogen auf die Gruppe und die Behandlungsdauer bezogen berechnet. Der Anteil der Patienten mit HCV-RNA < LLOQ wird über die Zeit (incl. SVR-Endpunkte) sowohl tabellarisch als auch graphisch dargestellt. Als zusätzliche Effektivitätsauswertungen werden deskriptive Berechnungen und Auflistungen aufbereitet, einschließlich Werte und Veränderungen der HCV-RNA-Serumspiegel von Tag 1 bis Woche 8, MELD und CPT-Scores und Veränderungen gegenüber Tag 1 sowie die Anzahl der Patienten mit virologischem Versagen. Für die Patienten, die ein Lebertransplantat erhielten, wurden die Endpunkte während und nach der Behandlungsphase ab dem Zeitpunkt der Transplantation zensiert. Für die Patienten, die sich während der Studie einer Lebertransplantation unterzogen, wird der Anteil der Patienten mit letztem beobachtetem HCV-RNA < LLOQ berichtet. Für den Endpunkt PTVR wurden die Patienten mit HCV-RNA < LLOQ bei der letzten Messung vor der Transplantation (und die keine HCV-infizierte Leber erhielten) zusammengefasst. Die Sicherheitsendpunkte werden als Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit einem Ereignis oder abnormalen Wert bezogen auf die kategorischen Variablen berechnet. Kontinuierliche Variable werden deskriptiv beschrieben (n, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Q1, Q3, Minimum und Maximum).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	a) Kohorte A Fortgeschrittene Lebererkrankung: 108 randomisierte Patienten Gruppe 1 Child-Pugh Class B: Behandlung über 12 Wochen: N=27 randomisiert Behandlung über 24 Wochen: N=28 randomisiert Gruppe 2 Child-Pugh Class C Behandlung über 12 Wochen: N=26 randomisiert Behandlung über 24 Wochen: N=27 randomisiert Kohorte B Lebertransplantierte: 229 randomisierte Patienten (zum Zeitpunkt der Interimsanalyse) • Patienten Fibrosestadium F0-F3 Behandlung über 12 Wochen: N=55 randomisiert

Item ^a	Charakteristiku m	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Behandlung über 24 Wochen: N=57 randomisiert • Patienten mit Child-Pugh Class A, B, C Behandlung über 12 Wochen: N=57 randomisiert Behandlung über 24 Wochen: N=54 randomisiert • Patienten mit aggressiver wiederkehrender Erkrankung nach Transplantation Behandlung über 12 Wochen: N=4 randomisiert Behandlung über 24 Wochen: N=2 randomisiert b) Kohorte A Fortgeschrittene Lebererkrankung: 108 behandelte Patienten Gruppe 1 Child-Pugh Class B Behandlung über 12 Wochen: N=27 behandelt Behandlung über 24 Wochen: N=28 behandelt Gruppe 2 Child-Pugh Class C Behandlung über 12 Wochen: N=26 behandelt Behandlung über 24 Wochen: N=27 behandelt Kohorte B Lebertransplantierte: 229 behandelte Patienten (zum Zeitpunkt der Interimsanalyse) • Patienten Fibrosestadium F0-F3 Behandlung über 12 Wochen: N=55 behandelt Behandlung über 24 Wochen: N=57 behandelt • Patienten mit Child-Pugh Class A, B, C: Behandlung über 12 Wochen: N=57 behandelt Behandlung über 24 Wochen: N=54 behandelt • Patienten mit aggressiver wiederkehrender Erkrankung nach Transplantation 6 behandelte Patienten (zum Zeitpunkt der Interimsanalyse) Behandlung über 12 Wochen: N=4 behandelt Behandlung über 24 Wochen: N=2 behandelt c) Kohorte A Fortgeschrittene Lebererkrankung: 108 in die Auswertung einbezogene Patienten (Safety und Full analysis set) Kohorte B Lebertransplantierte: 229 in die Auswertung einbezogene Patienten • Patienten Fibrosestadium F0-F3 Behandlung über 12 Wochen: N=55 Behandlung über 24 Wochen: N=56 • Patienten mit Child-Pugh Class A, B, C: Behandlung über 12 Wochen: N=57 Behandlung über 24 Wochen: N=55 • Patienten mit aggressiver wiederkehrender Erkrankung nach Transplantation Behandlung über 12 Wochen: N=4 Behandlung über 24 Wochen: N=2
13b	Für jede Gruppe:	In Kohorte A brachen in der Gruppe 1 Child-Pugh Class B drei Patienten die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Behandlung ab (2 aufgrund der Lebertransplantation, 1 Patient durch Tod) und sieben Patienten in der Gruppe 2 Child-Pugh Class C (2 aufgrund der Lebertransplantation, 3 wegen UE, 2 Patienten durch Tod); Stand bis zur Interimsanalyse. In Kohorte B: • Patienten Fibrosestadium F0-F3 Behandlung über 12 Wochen: kein Abbruch Behandlung über 24 Wochen: N=2 Abbruch aufgrund von UE, N=3 Abbruch der Studienmedikation aus anderen Gründen • Patienten mit Child-Pugh Class A, B, C: Behandlung über 12 Wochen: N=1 Abbruch aufgrund von UE, N=2 wegen Todes, N=2 Abbruch der Studienmedikation aus anderen Gründen Behandlung über 24 Wochen: N=2 Abbruch aufgrund von UE, N=2 wegen Todes, N=1 Abbruch der Studienmedikation aus anderen Gründen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	---
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	06.09.2013 (Screening des ersten Patienten) 21.05.2014 (Letzte Patientenuntersuchung für den Interim-Report).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

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



CONSORT Flow-Chart – Studie SOLAR-1

Tabelle 5-11 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADVANCE VX07-950-108

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit von Telaprevir in Kombination mit Ribavirin und pegyliertem Interferon (PEG) mit verschiedener Behandlungsdauer, verglichen mit PEG und Ribavirin alleine bei Patienten mit chronischer Hepatitis C.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, parallele, mutizentrische Studie der Phase III Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 zu folgenden Gruppen: Gruppe 1: Telaprevir + Ribavirin + PEG für 8 Wochen, gefolgt von Placebo + Ribavirin + PEG für 4 Wochen Gruppe 2: Telaprevir + Ribavirin + PEG für 12 Wochen Gruppe 3: Placebo + Ribavirin + PEG für 12 Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (???)</u> - Es wurden in Ausnahmefällen Patienten mit Abweichungen von den Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen, die nach Rücksprache mit medizinischen Monitoren als nicht klinisch signifikant erachtet wurden. - Die Bestimmung des Parameters „Virusdurchbruch“ wurde

		in „virologisches Versagen“ geändert, die Teilnehmer wurden entblindet. - Der Zeitpunkt der Entblindung der HCV RNA-Ergebnisse wurde von Woche 72 auf Woche 28 geändert. <u>Amendment 2 (05. 05. 2009)</u> - Der Anteil der Patienten mit HCV RNA < LLOQ 24 Wochen nach der <i>tatsächlich erhaltenen</i> letzten Dosis wurde als sekundärer Endpunkt zugefügt. - Anteil der Patienten mit Rückfall (<i>Relapse</i>), definiert als Patienten mit HCV RNA < LLOQ bei Behandlungsende (End-of-Treatment), die nach während der Nachbeobachtung HCV RNA > LLOQ haben
4	Probanden / Patienten	Erwachsene, therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C des Genotyps 1, mit oder ohne Zirrhose.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1 • Zirrhose-Status: Patienten mit oder ohne Zirrhose. • Vorbehandlung: therapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Kontraindikation gegen PEG- oder RBV-Behandlung. • Chronische Lebererkrankung ohne HCV Ätiologie • Bestehende Hepatitis B oder HIV Infektion. • Diagnose oder Verdacht auf ein hepatozelluläres Karzinom • Vorliegen einer bösartigen Tumorerkrankung oder derzeitige Untersuchung zur Abklärung • Vorangegangene schwerwiegende psychiatrische Erkrankung • Vorangegangene Organtransplantation • Vorangegangene oder derzeitige klinische hepatische Dekompensation • Vorangegangene oder derzeitige klinische Zustände, Erkrankungen oder Medikationen, die zum Studienabschluss führen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	123 Studienzentren in USA, Argentinien, Australien, Österreich, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Polen, Puerto Rico, Spanien, UK
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Eine Kombinationstherapie aus Telaprevir + PEG + RBV bzw. PEG + RBV alleine (Placebo) wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht. In diesen ersten Wochen erhielten Patienten gemäß der Randomisierung folgende Behandlungsschemen: Gruppe 1: Telaprevir + Ribavirin + PEG für 8 Wochen, gefolgt von Placebo + Ribavirin + PEG für 4 Wochen Gruppe 2: Telaprevir + Ribavirin + PEG für 12 Wochen Gruppe 3: Placebo + Ribavirin + PEG für 12 Wochen Die Gesamtbehandlungsdauer richtete sich nach der erweiterten

		virologischen Ansprechrate eRVR (undetektierbare HCV RNA zu Woche 4 und 12) und betrug entweder 24 oder 48 Wochen: Telaprevir-Patienten, mit eRVR, erhielten PEG + RBV für weitere 12 Wochen (Gesamt 24 Wochen). Telaprevir-Patienten, ohne eRVR sowie Placebo-Patienten erhielten PEG + RBV für weitere 36 Wochen (Gesamt 48 Wochen). Die Medikation erfolgte in folgender Dosierung: <u>Telaprevir 750 mg:</u> orale Einnahme alle 8 Stunden nach dem Essen. <u>Ribavirin 200 mg:</u> täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: • 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten <75 kg Körpergewicht • 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten >75 kg Körpergewicht. Dosisanpassungen für Telaprevir waren nicht erlaubt; PEG- und Ribavirin-Dosen konnten entsprechend der Verpackungsbeilage modifiziert werden. <u>Placebo:</u> Identisch aussehende Placebo-Präparate für Telaprevir wurden in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium SVR24:</u> Anteil der Patienten mit dauerhaften virologischem Ansprechen 24 Wochen nach Therapieabschluss (SVR24), definiert als nicht detektierbare HCV RNA <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit HCV RNA < LOD in Woche 72 (entspricht SVR24 für Patienten mit 48 Wochen Behandlungsdauer und SCR 48 für Patienten mit 24 Wochen Behandlungsdauer) - eRVR: Anteil Patienten mit HCV RNA < LOD in Wochen 4 und 12 - Anteil der Patienten mit HCV RNA < LOD in Woche 12 - Anteil der Patienten mit HCV RNA < LOD bei Ende der Behandlung - SVR12 - Anteil der Patienten mit Virusdurchbruch: a) ein HCV RNA Anstieg um >1 log₁₀ während der Behandlung im Vergleich zum niedrigsten aufgenommenen, bestätigten Wert während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) oder b) HCV RNA Level von >100 IU/mL während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) bei einem Teilnehmer, der vorher keine detektierbare HCV RNA hatte. - Anteil der Patienten mit einem Rezidiv (<i>Relapse</i>) definiert

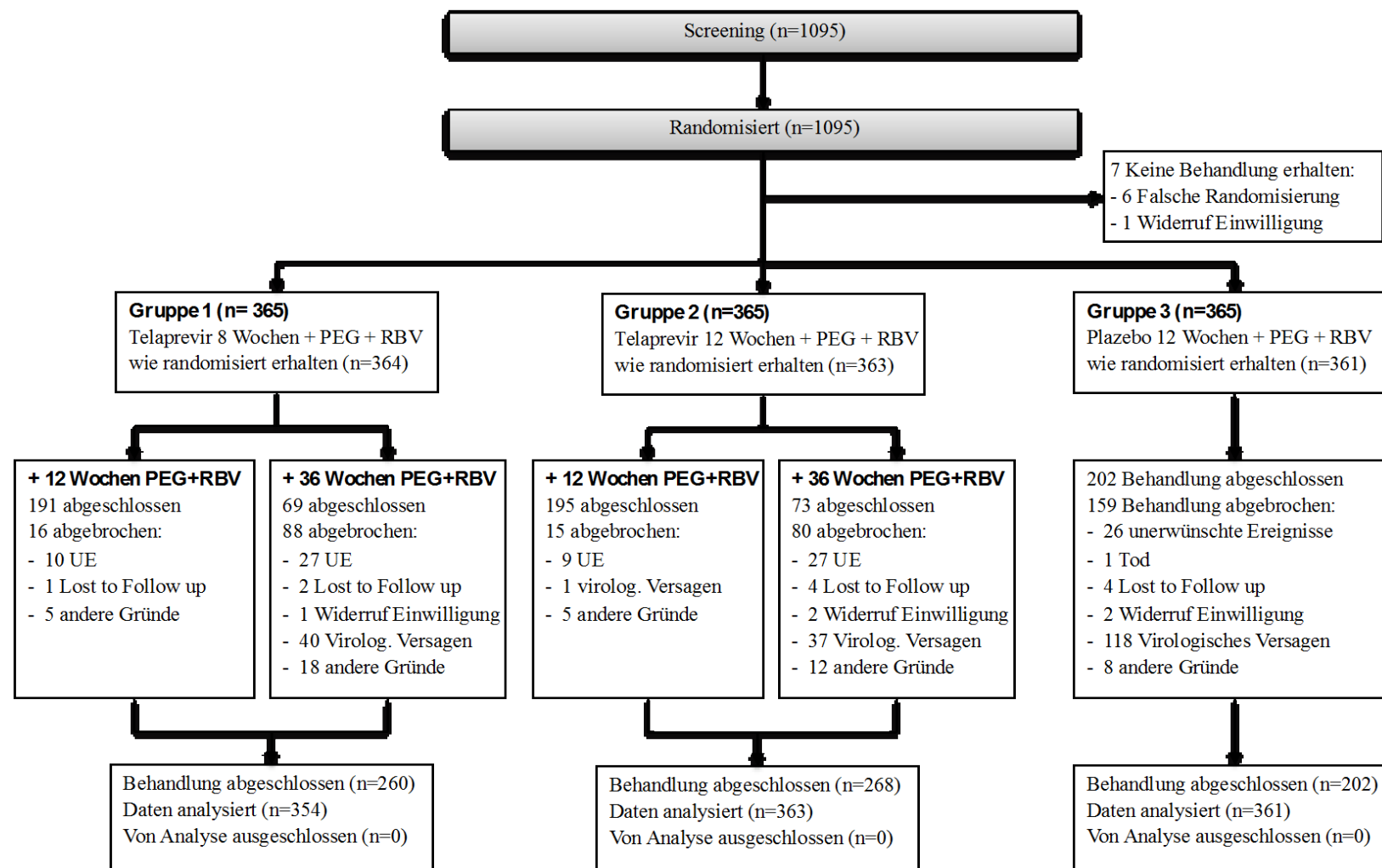
		als HCV RNA > LOD 24 Wochen nach Beendigung der Behandlung nachdem bis zum Ende der Behandlung HCV RNA < LOD erreicht wurde <u>Explorative Zielkriterien</u> - Aminosäuresequenz der HCV NS3 Proteasedomain - Pharmakokinetische und Pharmakodynamische Parameter - Lebensqualität mittels der Fragebögen FSS, EQ-5D, Work Productivity Survey, zusätzlich erforderliche ärztliche Untersuchungen <u>Zielkriterien zur Sicherheit</u> Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der unerwünschten Ereignisse, Begleitmedikationen, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen und ärztliche Untersuchungen. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst und umfassten alle Ereignisse von der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die sekundären Endpunkte wurden überarbeitet, sodass sie die Anwendung des eRVR Kriteriums widerspiegeln. Es wurde der sekundärer Endpunkt SVR24 nach der <i>tatsächlichen</i> letzten Dosis und ein entsprechender zusätzlicher Besuch hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf einer angenommenen Antwortrate (SVR24) von 50% in Gruppe 3 (Kontrollgruppe) und 64% in den Gruppen 1 und 2 wurde anhand eines 2-seitigen Kontinuitäts-korrigierten Chi-Quadrat-Test berechnet (Signifikanzniveau 5%, angepasst für multiple Vergleiche), dass bei einer Gruppengröße von 350 Patienten in jeder Gruppe eine 92%ige Ergebnissicherheit für statistisch signifikante Unterschiede bestehen würde.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein externes, unabhängiges <i>Independent Data Monitoring Committee</i> führte 3 geplante Prüfungen der Studiendaten durch, um die Sicherheit und Verträglichkeit der Studiendosierungen zu überprüfen und das Wohlergehen der Patienten zu gewährleisten. Die Interims-Analyse der Sicherheitsdaten wird von einer unabhängigen Statistik-Gruppe durchgeführt. Es wurden keine Interimsanalysen zu Wirksamkeitsdaten durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Web Response Systems (IWRS) anhand dessen die Patienten zufällig einer der Behandlungsgruppen zugeteilt wurden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung: die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf die drei Gruppen randomisiert. Stratifizierung erfolgte nach: - nach Genotyp 1 Subtyp (1a / 1b / andere) - Baseline-Viruslast (HCV RNA <800.000 IU/mL / ≥800.000 IU/mL).

9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte an Tag 1 mittels eines IWRS. Geheimhaltung bis zur Zuteilung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblinde Studie, bei der nach Abschluss des Screenings a) die Patienten, b) Behandler und c) Beurteiler der Zielgrößen bis Woche 52 verblindet waren. Die HCV RNA-Ergebnisse waren bis Woche 28 verblindet, danach wurden sie für die Behandler und Teilnehmer entblindet. Das individuelle Monitoring der viralen Antwort wurde bis Woche 28 von einem nicht verblindeten Reviewer übernommen. Nach Woche 52 (d.h. nach der Behandlung aller Gruppen) erhielten bestimmte Mitglieder des Studienteams des Sponsors die HCV RNA-Ergebnisse. Dieses Team kannte aber die Behandlungszuteilung nicht. Virologen, d.h. keine Mitglieder des Studienteams, kannten die Behandlungszuordnung und erhielten HCV RNA-Ergebnisse während der Studiendurchführung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Präparate von Telaprevir waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach demselben Dosierungsschema verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäres Zielkriterium SVR24:</u> Die Anteile der Patienten mit SVR24 wurden verglichen anhand der Odds Ratio, berechnet mittels einer logistischen Regression mit SVR24 als abhängige Variable und Behandlung, Genotyp 1 Subtyp und Baseline HCV RNA Plasmalevel als Faktoren. Die Ergebnisse werden mit p-Werten und KIs der Odds Ration zwischen der Placebo-Kontrollgruppe und jeder Telaprevir-Gruppe verglichen. Eine zusätzliche Analyse mittel CMH-Test wird durchgeführt. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Der Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV RNA in Woche 72 wurde dargestellt und anhand der gleichen Methode

		analysiert, wie der primäre Endpunkt. Alle anderen binären Endpunkte wurden in gleicher Weise dargestellt und analysiert.			
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zusätzliche Analysen wurden zur virologischen Ansprechraten durchgeführt: <u>Subgruppenanalysen</u> Vergleichende Subgruppenanalysen werden für die mit Telaprevir behandelten Patienten, die eRVR erreichten und daher PEG+RBV für nur 24 Wochen erhielten, durchgeführt. • Alter (≤ 45 / >45 Jahre und ≤ 60 / > 60 Jahre) • Rasse (kaukasisch / schwarz / asiatisch / andere) • Ethnische Gruppe (lateinamerikanisch / nicht lateinamerikanisch) • HCV Genotyp 1 Subtyp (1a / 1b / anderer) • Baseline HCV RNA (< 800.000 IU/mL / ≥ 800.000 IU/mL) • Leberkrankheitsstatus (keine oder minimale Fibrose / portale Fibrose / hochgradige Fibrose / Zirrhose) • Baseline BMI (< 25 kg/m²/ ≥ 25 kg/m² und < 30 kg/m²/ ≥ 30 kg/m²) • Medizinische Vorgeschichte (Diabetes ja / nein) • Region (Nordamerika / Europa / andere) Ergebnisse der mit Telaprevir behandelten Patienten, die kein eRVR erreichten, wurden mit deskriptiver Statistik zusammengefasst. Eine Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes wurde mit demselben logistischen Model, wie oben beschrieben, durchgeführt. Die Interaktionsterme des Haupteffekts waren in dem Model enthalten.			
Resultate					
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)				
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	1	2	3	
		Randomisiert:	365	365	365
		Behandlung erhalten:	364	363	361
		Für primären Endpunkt berücksichtigt:	364	363	361
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von	1	2	3	
		Randomisiert, aber keine Behandlung erhalten	1	2	4

	Gründen	Vorzeitiger Abbruch der Behandlung: - virologisches Versagen: 40 38 118 - unerwünschtes Ereignis: 37 36 26 - Lost to Follow up: 3 4 4 - Widerruf Einwilligung: 1 0 2 - andere Gründe: 23 17 8 - Tod: 0 0 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: 27. März 2008 Abschluss letzter Patient: 04. Mai 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. PEG: pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, eRVR: erweiterte virologische Ansprechrate, RNA: Ribonukleinsäure, FSS: Fatigue Severity Survey Fragebogen, EQ-5D: Fragebogen zum Gesundheitsstatus, BMI: Body Mass Index, IWRS: interaktives Web Response System, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.		

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



CONSORT Flow Chart – Studie ADVANCE

Tabelle 5-12 (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 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-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zustände, die durch Peginterferon alfa oder Ribavirin verstärkt werden. 8. Das Vorliegen anderer klinisch signifikanter Erkrankungen, die durch Peginterferon alfa oder 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 Medikaments (einschließlich Impfstoffe) oder experimentellen Medizinproduktes innerhalb 30 Tage vor Screening. 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.

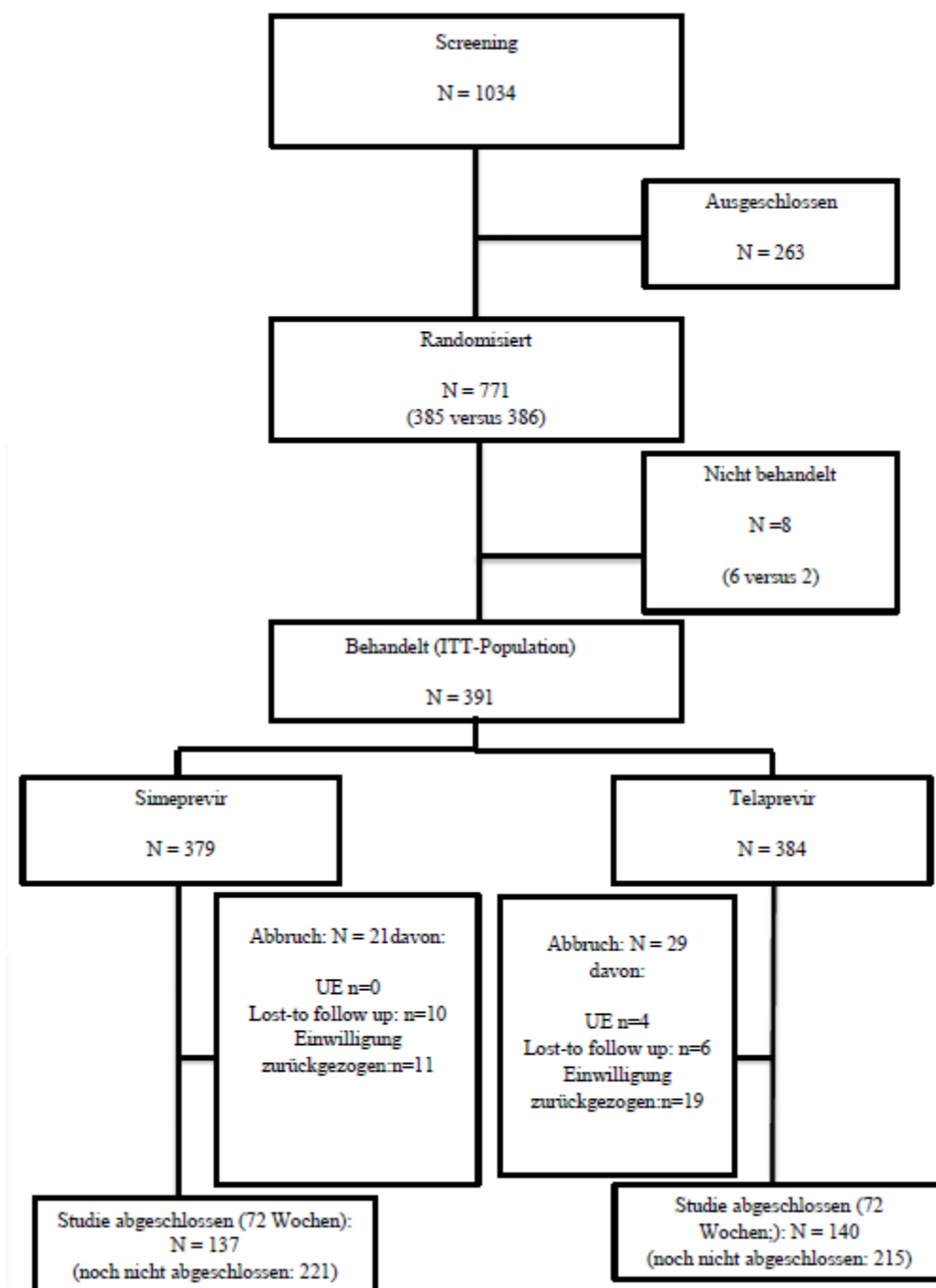
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<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 - 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	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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
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 Prüfarzt 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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. 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	Start: 28. Februar 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Cut off Datum (60 Wochen): 11. Februar 2014 Ende: April 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet
a: nach CONSORT 2010.		

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



CONSORT Flow Chart – Studie ATTAIN

Tabelle 5-13 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bronowicki 2014

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Asunaprevir im Vergleich versus Placebo, jeweils in Kombination mit pegyliertem Interferon (PEG) und Ribavirin (RBV) bei therapienaiven Patienten mit CHC vom Genotyp 1 oder 4.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich hierbei um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase 2b mit 2 Behandlungsarmen (Zuteilungsverhältnis 3:1, stratifiziert nach HCV-Genotyp (GT)). Die Anzahl der GT-4-Patienten und Patienten mit kompensierter Zirrhose (nur GT-1-Patienten) war jeweils auf 10 % begrenzt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> – Männer und Frauen im Alter 18 – 70 Jahren – Chronische HCV-Infektion, GT1 oder 4 – HCV-RNA ≥ 100.000 IU/mL beim Screening – ALT $< 5 \times$ ULN – Patienten mit kompensierter Zirrhose (nur GT 1) bei Vorliegen einer Leberbiopsie, die vor Randomisierung stattfand (egal wann) und Zirrhose dokumentiert – Patienten ohne Zirrhose bei Vorliegen einer Leberbiopsie, die innerhalb 24 Monate vor Randomisierung stattfand und die Abwesenheit von Zirrhose dokumentiert – Schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme – $18 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} \leq 35 \text{ kg/m}^2$ <u>Ausschlusskriterien:</u> – Leberdekompensation in Anamnese – HIV-positiv – HBV-positiv – andere chronische Lebererkrankungen – vorangegangene Behandlung mit Anti-HCV-Wirkstoffen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, die an den 40 Studienzentren in Übereinstimmung mit GCP und im Einklang mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki in folgenden Ländern durchgeführt wurde: USA, Großbritannien, Frankreich, Spanien, Deutschland, Argentinien, Irland und Italien.

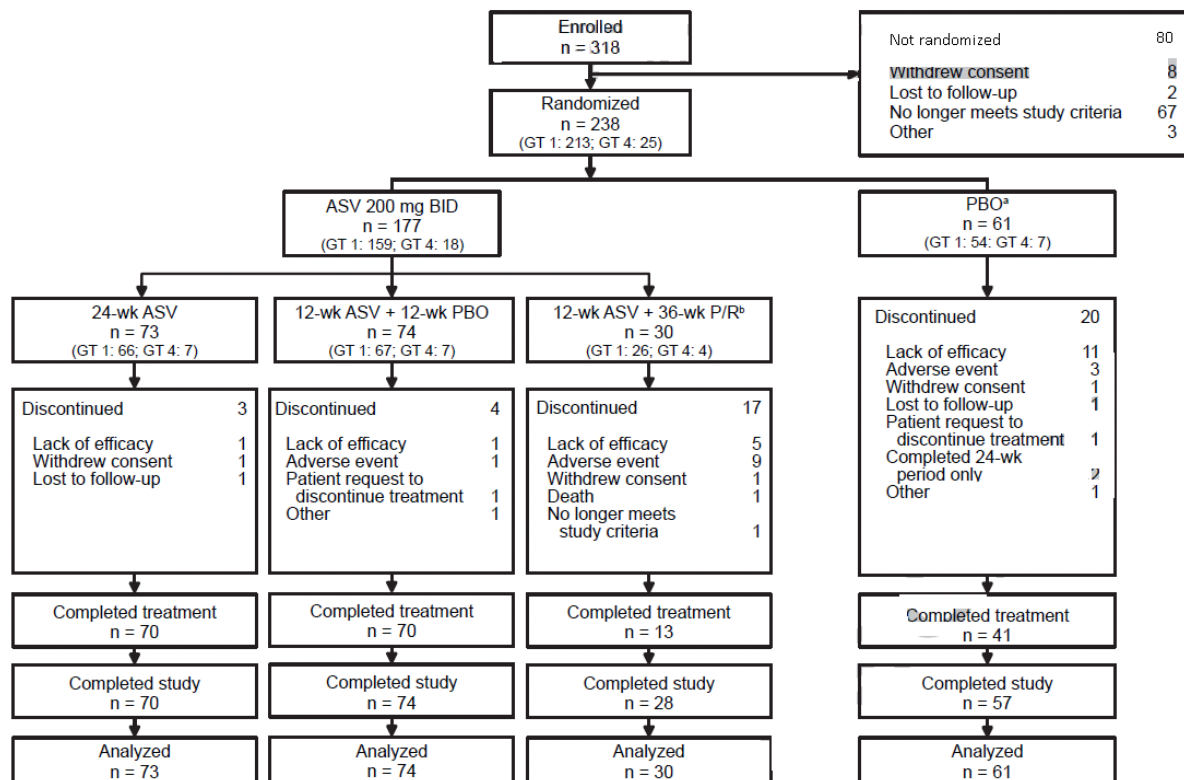
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Das Studienprotokoll wurde seitens der jeweiligen zuständigen Ethikkommission genehmigt. Alle Patienten haben ihre schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme abgegeben. Studiensponsor: Bristol-Myers Squibb
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Randomisierung im Zuteilungsverhältnis 3:1, stratifiziert nach HCV-Genotyp. <u>Asunaprevir/PEG2a/RBV-Gruppe:</u> 12 Wochen lang Asunaprevir 200 mg täglich oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Patienten mit Response (HCV-RNA <LLOQ in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 10) wurden re-randomisiert (1:1) und erhielten Asunaprevir/PEG/RBV für weitere 12 Wochen oder Placebo für weitere 12 Wochen. Patienten ohne Response erhielten Placebo für weitere 12 Wochen. Patienten ohne Response in Woche 24 erhielten für weitere 24 Wochen PEG2a/RBV. <u>Placebo/PEG2a/RBV-Gruppe:</u> 24 Wochen lang Placebo plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid. Anschließend für weitere 24 Wochen PEG2a/RBV.
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 Wirksamkeitsendpunkte:</u> - Anteil der GT-1-Patienten mit eRVR (nicht-detektierbare HCV-RNA in Woche 4 und 12) - Anteil der Patienten mit SVR24 <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> - RVR (nicht-detektierbare HCV-RNA in Woche 4) - cEVR (nicht-detektierbare HCVRNA in Woche 12) - SVR12 Zur Bestimmung der Plasma HCV-RNA wurde der Roche COBAS TaqMan v2.0 Test eingesetzt (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN; LLOQ 25 IU/mL; LOD <10 IU/mL). Die HCV-RNA-Spiegel wurden im Serum der Blutproben vom Tag des Screenings, Baseline, der Wochen 2, 4, 6, 10, 12 und dann aller vier Wochen bis Woche 24 oder 48 (oder bei vorzeitigem Ende) der Studienmedikation gemessen sowie in den Posttreatment Wochen 4, 12 und 24 (plus Woche 36 und 48 im Asunaprevirarm). Der Genotyp wurde mit dem VERSANT HCV Genotype 2.0 Assay (Siemens AG, Erlangen, Germany) bestimmt. Der IL28B-Genotyp (rs12979860) wurde durch den TaqMan genotyping Assay (Applied Biosystems, Grand Island, NY) ermittelt. HCV-NS3-Resistenz-assoziierten Polymorphismen wurden durch Sequenzierung der Baseline-Proben aller Patienten und der Postfailure-Proben (mit HCV-RNA >1000 IU/mL) der Patienten mit virologischem Versagen oder nach Behandlungsabbruch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		analysiert. Virologisches Versagen war als eines der Futility-Kriterien definiert: detektierbare HCV-RNA bei Abbruch der Behandlung oder Relaps, definiert als detektierbare HCV-RNA während des Follow-up nach nicht-detektierbarer HCV-RNA am Ende der Behandlung. <u>Sicherheitsendpunkte:</u> – UE – SUE – Abbruch aufgrund von UE Die körperlichen Untersuchungen und Bestimmungen der klinischen Laborwerte wurden zum Zeitpunkt des Screenings und während des Behandlungszeitraumes durchgeführt. UE wurden bis zur Posttreatment Woche 4 berichtet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Zielgrößen der Fallzahlen von 168 GT-1-Patienten in der Asunaprevir-Gruppe und 56 in der Placebo-Gruppe wurde eine Power von 87% ermittelt, um daraus abzuleiten, dass eRVR für Asunaprevir 35% größer ist als für Placebo (unter der Annahme wahrer eRVR-Raten von 65% bzw. 15%) und eine Power von 75% um eine Überlegenheit von Asunaprevir gegenüber Placebo bezüglich SVR24 nachzuweisen (unter der Annahme wahrer SVR24-Raten von 60% bzw. 45%). Diese Verhältnisse beziehen sich auf die Auswertung der Gruppe aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (mITT).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IVRS anhand einer computergenerierten Zufallszuteilungssequenz.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp im Verhältnis 3:1. Die Anzahl der GT-4-Patienten und Patienten mit kompensierter Zirrhose (nur GT-1-Patienten) war jeweils auf 10 % begrenzt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax /	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IVRS anhand einer computergenerierten Zufallszuteilungssequenz.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IVRS anhand einer computergenerierten Zufallszuteilungssequenz.
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) Die Patienten waren gegenüber der Behandlungszuteilung bis Woche 24 verblindet. b) Die Investigatoren waren gegenüber der Behandlungszuteilung bis Woche 24 verblindet. c) Der Sponsor war bis Woche 12 verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	In einer Sensitivitätsanalyse werden GT-1-Patienten mit fehlenden SVR24-Werten als Responder gewertet, wenn sie beim vorherigen und darauf folgenden Visit Responder waren.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert n = 238, davon: • Asunaprevir (n = 177) • Placebo (n = 61) b) Intervention erhalten: • Asunaprevir (n = 177), davon erneut randomisiert in der Woche 12: ○ Asunaprevir (n = 73) ○ Placebo (n = 74) ○ pegIFNα/RBV (n = 30) • Placebo (n = 61) c) in der Analyse berücksichtigt (auf Basis von ITT-Population): • Asunaprevir (n = 73) • Placebo (n = 74) • pegIFNα/RBV (n = 30)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Asunaprevir Behandlungsabbruch (n =3), aufgrund von: • Mangelnde Wirksamkeit (n =1) • Einwilligung zurückgezogen (n =1) • Lost to follow-up (n = 1) Placebo Behandlungsabbruch (n = 4), aufgrund von: • Mangelnde Wirksamkeit (n =1) • UE (n = 1) • Nach Patientenwunsch (n = 1) • Andere Gründe (n = 1) pegIFNα/RBV Behandlungsabbruch (n =17), aufgrund von: • Mangelnde Wirksamkeit (n = 5) • UE (n = 9) • Einwilligung zurückgezogen (n = 1) • Tod (n = 1) • Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	3. Januar 2011 – 23. Oktober 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Ende wie geplant
a: nach CONSORT 2010.		

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



CONSORT Flow-Chart – Studie Bronowicki 2014

Tabelle 5-14 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COMMAND-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Daclatasvir, einem HCV-NS5A-Inhibitor mit pangenotypischer Aktivität, in Kombination mit Peginterferon-alfa-2a (PEG) und Ribavirin (RBV) bei therapie-naïven Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Studie der Phase 2b
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> – Alter 18–70 Jahre – Chronische HCV-Infektion Genotyp 1 oder 4 – HCV-RNA-Viruslast ≥ 100.000 IU/mL – Keine Vorbehandlung mit Interferon, pegIFNα oder RBV – Nachweis des Ausschlusses einer Zirrhose durch eine Leberbiopsie ≤ 24 Monate vor Randomisierung. Patienten mit kompensierter Zirrhose und GT 1 konnten bis zu einer Grenze von 10% der Studienpopulation eingeschlossen werden (Biopsie konnte zu jedem Zeitpunkt vor der Randomisierung durchgeführt worden sein) – Ausschluss eines hepatozellulären Karzinoms durch Ultraschall-, CT- oder MRT-Untersuchung ≤ 12 Monate vor Randomisierung – Body Mass Index (BMI) von 18 bis 35 kg/m² <u>Ausschlusskriterien:</u> – Hepatitis B oder HIV-1/HIV-2-Antikörper zum Zeitpunkt des Screenings – Lebererkrankung anderer Ursache als Hepatitis C Infektion – Dekompensierte Zirrhose (nachgewiesen durch radiologische Kriterien oder Biopsie)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde vom Sponsor Bristol-Myers Squibb in Zusammenarbeit mit den Principal Investigators geplant und durchgeführt. In jedem Studienzentrum wurde die Studie vom institutionellen Reviewboard genehmigt und gemäß der Deklaration von Helsinki, den Good Clinical Practice Guidelines sowie der örtlichen Vorschriften durchgeführt. Alle Patienten gaben ihre Einwilligungserklärung schriftlich ab.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Sponsor sammelte die Daten, überwachte den Studienablauf und führte die statistischen Analysen durch. Alle Studienautoren hatten Zugang zu den Studiendaten, überprüften und genehmigten das endgültige Manuskript. Patienten wurden in 64 Zentren in Nord- und Zentralamerika, Australien, Nordafrika und Europa in die Studie eingeschlossen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>DCV20mg/ PEG/RBV</u> 12 Wochen lang Daclatasvir 20 mg täglich oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid. Patienten mit Response (HCV-RNA <LLOQ in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 10) wurden re-randomisiert und erhielten DCV20mg/PEG/RBV für weitere 12 Wochen oder Placebo/PEG/RBV für weitere 12 Wochen. Patienten ohne Response erhielten Placebo/PEG/RBV für weitere 12 Wochen und anschließend 24 Wochen PEG/RBV. <u>DCV60mg/ PEG/RBV</u> 12 Wochen lang Daclatasvir 60 mg täglich oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid. Patienten mit Response (HCV-RNA <LLOQ in Woche 4 und HCV-RNA <LOD in Woche 10) wurden re-randomisiert und erhielten DCV60mg/PEG/RBV für weitere 12 Wochen oder Placebo/PEG/RBV für weitere 12 Wochen. Patienten ohne Response erhielten Placebo/PEG/RBV für weitere 12 Wochen und anschließend 24 Wochen PEG/RBV. <u>Placebo/ PEG/RBV</u> 24 Wochen lang Placebo plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid. Anschließend erhielten die Patienten weitere 24 Wochen PEG/RBV.
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 Wirksamkeitsendpunkte:</u> - Anteil der GT-1-Patienten mit eRVR (nicht-detektierbarer HCV-RNA in Woche 4 und 12) - Anteil der GT-1-Patienten mit SVR24 (nicht-detektierbare HCV-RNA in Posttreatment-Woche 24) <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> - Rapid virologic response (RVR; nicht-detektierbare HCV-RNA in Woche 4) - complete early virologic response (cEVR; nicht-detektierbare HCV-RNA in Woche 12) - end-of-treatment response (EOTR; nicht-detektierbare HCV-RNA am Ende der Behandlung) - SVR12 (nicht-detektierbare HCV-RNA in Posttreatment-Woche 12) <u>Sicherheitsendpunkte:</u> - UE - SUE

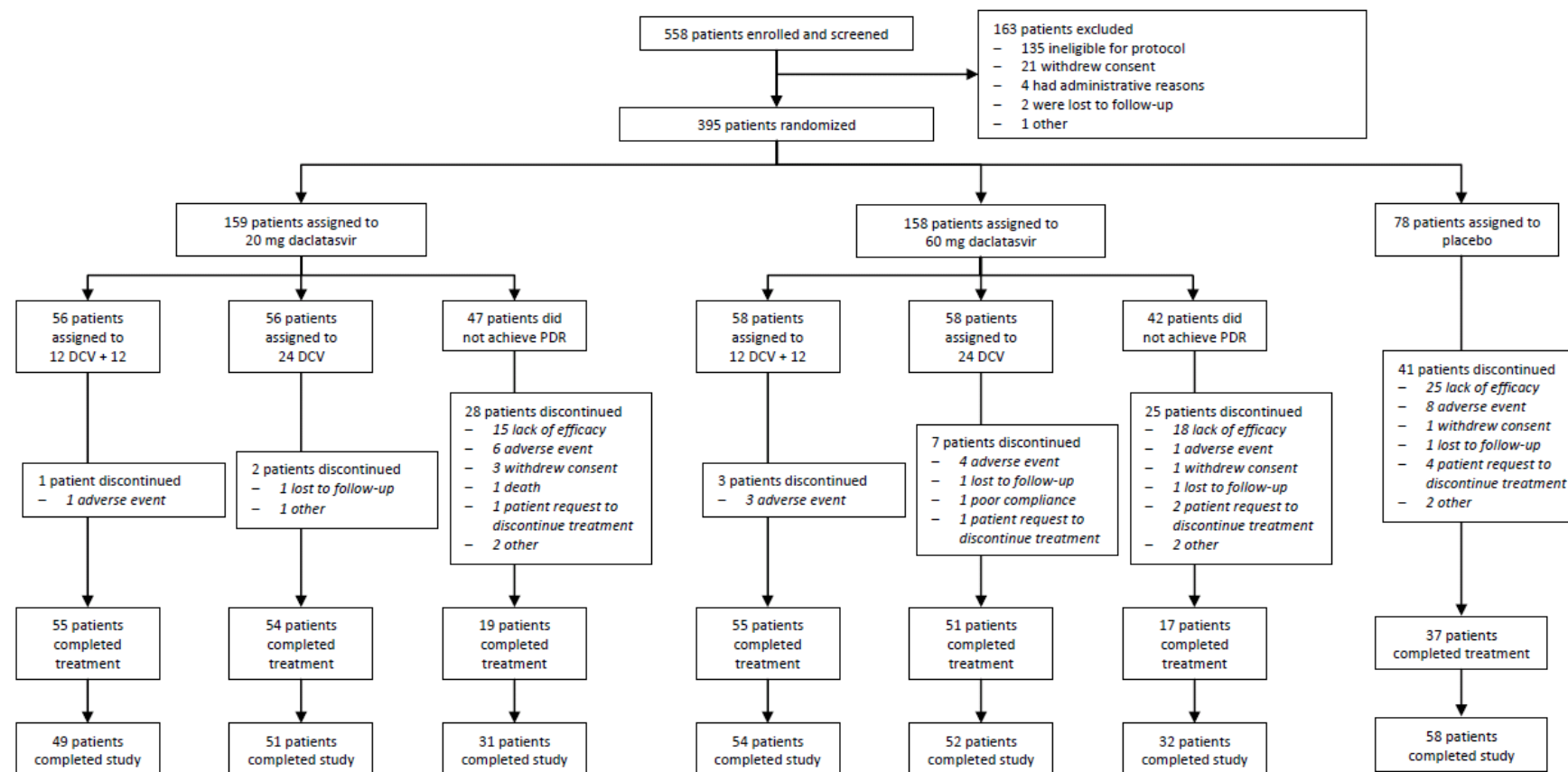
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		– Abbruch aufgrund von UE UE, SUE und Abbruch aufgrund von UE wurden bis Posttreatment-Woche 4 beobachtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, für die ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen wird, wurden bis zum Ende der Studie beobachtet. Vitalfunktionen und Abweichungen klinischer Laborparameter wurden während der Behandlungsphase und bis zur Posttreatment-Woche 4 berichtet. EKG-Untersuchungen wurden beim Screening, in Woche 4, Woche 12 und am Ende der Behandlung durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde eine Fallzahl von 160 Patienten für den Daclatasvir-Arm berechnet, um mit 80%iger Wahrscheinlichkeit ein unerwünschtes Ereignis einer Inzidenzrate von 1% zu entdecken. Mit einer veranschlagten Fallzahl von 144 GT-1-Patienten im Daclatasvir-Arm und 72 Patienten im Placebo-Arm wird eine Power von 90% erreicht, um aus den festgestellten Anteilen der Patienten mit eRVR abzuleiten, dass mindestens eine Dosis von Daclatasvir eine um 35% höhere antivirale Aktivität als Placebo hat. Dies ist erreicht, wenn die untere Grenze des 80%-Konfidenzintervalls der Differenz Daclatasvir-Placebo >35% ist. Die berechnete Fallzahl bietet zudem eine Power von 82% für die Schlussfolgerung, dass mindestens eine Dosis von Daclatasvir gegenüber Placebo hinsichtlich SVR24 überlegen ist. Überlegenheit kann angenommen werden, wenn die untere Grenze des 80%-Konfidenzintervalls der Differenz Daclatasvir-Placebo >0% ist.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	-
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden mittels eines interactive voice response systems (IVRS) randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zur Randomisierung der Patienten wurde während der Screeningperiode eine Blockrandomisierung mit einem interactive voice response system (IVRS) angewendet, die nach Genotyp1 oder 4 stratifiziert war.
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	Die Patienten wurden mittels eines interactive voice response systems (IVRS) randomisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden mittels eines interactive voice response systems (IVRS) randomisiert.
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 Werte der HCV-RNA-Messungen waren gegenüber Patienten und Studienzentren verblindet. Die randomisierte Zuteilung der Patienten war gegenüber Patienten und Studienzentren bis zum Abschluss der Posttreatment-Woche-24-Analysen verblindet. Der Sponsor war hinsichtlich der Behandlungszuteilung bis zur Interimsanalyse der Woche 12 verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	-
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Wirksamkeitsanalysen wurden für Genotyp 1 und 4 getrennt durchgeführt. Die Anteile der Patienten zu den Endpunkten der antiviralen Wirksamkeit wurden für die Behandlungsregime zusammengefasst berechnet und eine modifizierte intention-to-treat-Analyse (mITT) eingesetzt, die sich auf die Zahl aller behandelten Patienten bezieht, und Werte betrachtet, die auf den Patienten mit verfügbaren Messwerten in der Analysewoche basieren. Ansprechraten und 80%-Konfidenzintervalle wurden für die Behandlungsregime bezogen auf mITT und beobachteten Werten dargestellt. Die Konfidenzintervalle basieren auf der normalen Binomialverteilung. Die Analyse der Sicherheitsdaten kombiniert die Daten von Genotyp 1 und 4.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	a) Randomisiert n = 395, davon: 20 mg DCV + P/R (n = 159)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	• 60 mg DCV + P/R (n = 158) • Placebo + P/R (n = 78) b) Intervention erhalten: • 20 mg DCV + P/R (n = 159) ○ DCV-Patienten mit PDR nach Woche 12 wurden erneut randomisiert 1:1: – 12 DCV 12 (n = 56) – 24 DCV (n = 56) ○ DCV-Patienten ohne PDR (n = 47) haben bis Woche 24 Placebo bekommen – Placebo (n = 47) • 60 mg DCV + P/R (n = 158) ○ DCV-Patienten mit PDR nach Woche 12 wurden erneut randomisiert 1:1: – 12 DCV 12 (n = 58) – 24 DCV (n = 58) ○ DCV-Patienten ohne PDR (n = 42) haben bis Woche 24 Placebo bekommen – Placebo (n = 42) • Placebo + P/R (n = 78) c) in der Analyse berücksichtigt (auf Basis von ITT-Population): • 20 mg DCV + P/R (n = 159) • 60 mg DCV + P/R (n = 158) • Placebo + P/R (n = 78)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	• 20 mg DCV + P/R (n = 159) ○ DCV-Patienten mit PDR nach Woche 12 – 12 DCV 12 (n = 56), Behandlungsabbruch (n = 1) aufgrund von: – UE (n = 1) – 24 DCV (n = 56), Behandlungsabbruch (n = 2) aufgrund von: – Lost to Follow-up (n = 1) – andere Gründe (n = 1) ○ DCV-Patienten ohne PDR, Placebo (n = 47), Behandlungsabbruch (n = 28) aufgrund von: – mangelnde Wirksamkeit (n = 15) – UE (n = 6) – Einwilligung zurückgezogen (n = 3) – Tod (n = 1) – nach Patientenwunsch (n = 1) – andere Gründe (n = 2) • 60 mg DCV + P/R (n = 158)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- o DCV-Patienten mit PDR nach Woche 12 – 12 DCV 12 (n = 58), Behandlungsabbruch (n = 3) aufgrund von: – UE (n = 3) – 24 DCV (n = 58), Behandlungsabbruch (n = 7) aufgrund von: – UE (n = 4) – Lost to Follow-Up (n = 1) – Mangelnde Compliance (n = 1) – Nach Patientenwunsch (n = 1) - o DCV-Patienten ohne PDR, Placebo (n = 42), Behandlungsabbruch (n = 25) aufgrund von: – mangelnde Wirksamkeit (n = 18) – UE (n = 1) – Einwilligung zurückgezogen (n = 1) – Lost to Follo-up (n = 1) – nach Patientenwunsch (n = 2) – andere Gründe (n = 2) • Placebo-Gruppe (n = 78), Behandlungsabbruch (n = 41) aufgrund von: • mangelnde Wirksamkeit (n = 25) • UE (n = 8) • Einwilligung zurückgezogen (n = 1) • Lost to Follow-up (n = 1) • nach Patientenwunsch (n = 4) • andere Gründe (n = 2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Juli 2010 – August 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Ende wie geplant
a: nach CONSORT 2010.		

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



CONSORT Flow-Chart – Studie COMMAND-1

Tabelle 5-15 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Flamm 2013

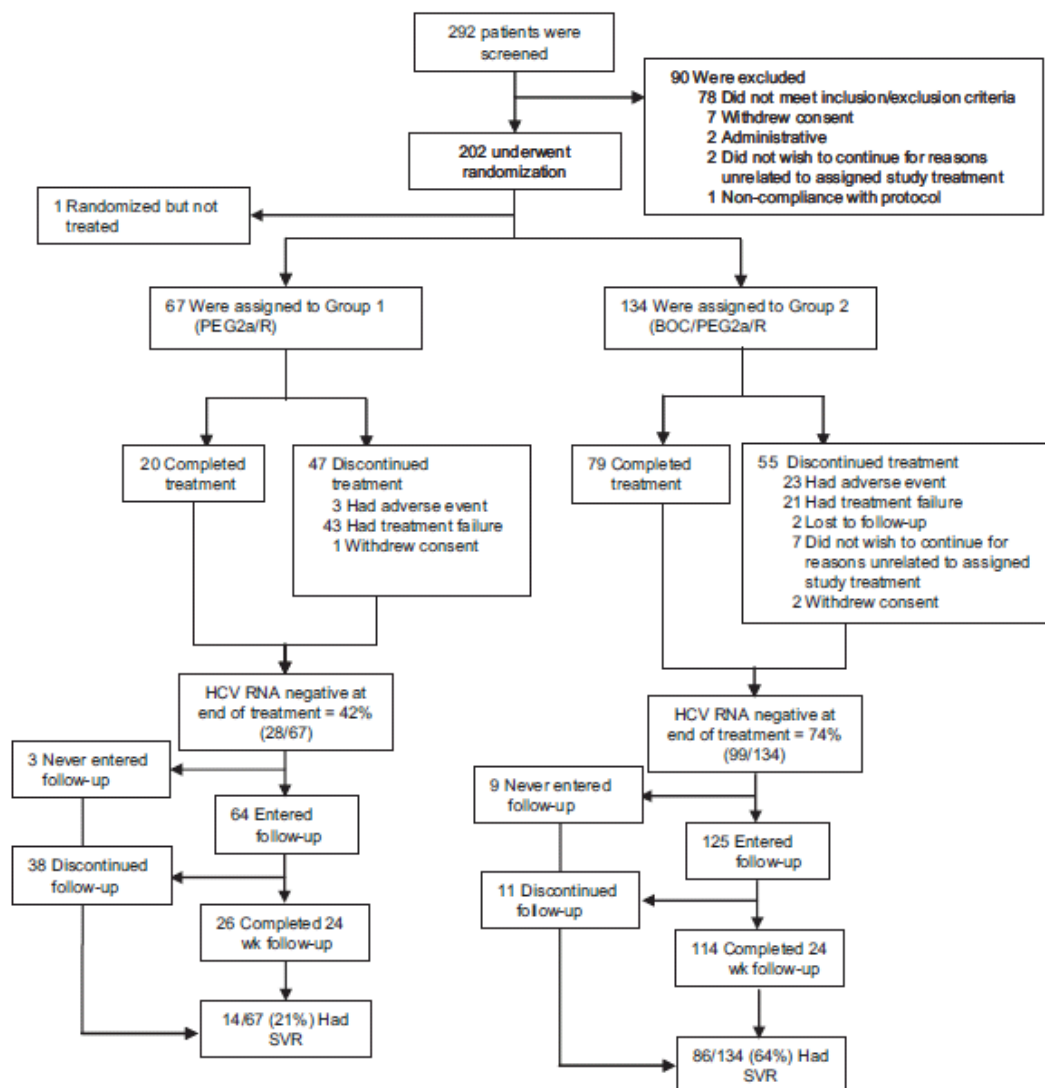
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Phase 3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Boceprevir zusätzlich zur Peginterferon alfa-2a / Ribavarin Therapie.
Methoden		
3	Studiendesign	Doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Patienten wurden im Verhältnis 1:2 in die Gruppen PEG2a/R und Boceprevir plus PEG2a/R randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k.A.
4	Probanden / Patienten	---
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Alle geeigneten Patienten erfüllten die Einschlusskriterien der RESPOND-2 Studie. <u>Einschlusskriterien:</u> • Nachgewiesenes Ansprechen auf Interferon-Therapie (min. 12 Wochen Therapie erfolgt) • unzureichendes Ansprechen unter Interferon (HCV RNA Level von weniger als 2 log₁₀ IU/mL zu Woche 12 aber weiterhin nachweisbare HCV RNA Level während der Studiendauer) oder Rückfall (nicht nachweisbare HCV RNA Level zum Ende der Studie ohne anschließendes Erreichen einer SVR) • absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1200/\text{mm}^3$ bei schwarzen Patienten) • Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$ • Hämoglobinwerte ≥ 12 g/dL für weibliche Patienten und ≥ 13 g/dL für männliche Patienten. <u>Ausschlusskriterien</u> • Hepatitis B- oder HIV-Infektion • andere schwerwiegende Lebererkrankungen • decompensierte Lebererkrankung • unkontrollierter Diabetes Mellitus, • schwere psychiatrische Erkrankungen • aktive Medikamenten oder Drogenabhängigkeit
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Gesponsorte Studie durch Schering-Plough (jetzt Teil der Merck Sharp & Dohme Corporation). 53 Studienzentren in Nordamerika und Europa.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	PEG2a wurde einmal wöchentlich subkutan (180 µg) verabreicht. Ribavarin wurde gewichtsabhängig 1000–1200 mg/Tag dosiert. Boceprevir wurde oral in 3 täglichen Dosen von je 800 mg verabreicht. Die Gesamtdosis wurde in 4 Kapseln mit 200 mg Wirkstoffgehalt zu einer Mahlzeit eingenommen. Placebo war äußerlich identisch zu Boceprevir.
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	Der primäre Endpunkt der Studie war ein Vergleich der Ansprechraten. HCV RNA Levels wurden an Hand des TaqMan 2.0 Assays (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN), der auch niedrige Mengen von 25 und 9.3 IU/mL nachweisen kann ermittelt. Messungen fanden während des Screenings, zu Studienbeginn und dann in den Wochen 16, 20, 24, 30, 36, 42 und 48; und während der Follow-up-Phase in den Wochen 4, 12, und 24 statt. Unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden durch die Prüfarzte nach den modifizierten WHO-Kriterien erfasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k.A.
7	Fallzahl	---
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Mit einer Fallzahl von 132 Patienten im Verumarm und 66 Patienten in Kontrollarm, kann die Studie einen Gruppenunterschied von 20% in der Ansprechrate zwischen beiden Armen mit einer Power von 90% bestimmen; Es wird von einer Ansprechrate von 10% im Kontrollarm ausgegangen und ein 2-seitiger Chi-Quadrat-Test mit einem $\alpha = 0,05$ angewendet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	In der Studie wurde ein Kriterium für einen vorzeitigen Studienabbruch festgelegt. Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung noch keine nicht-nachweisbaren HCV RNA Level erreicht haben wurden von der Behandlung ausgeschlossen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	---
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:2 durch ein interaktives Sprachsteuerungssystem (IVRS) mit einer Stratifizierung für früheres Therapie-Ansprechen (unzureichendes Ansprechen vs. Rückfall) und für den HCV Genotyp(1a vs 1b) randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:2 durch ein interaktives Sprachsteuerungssystem (IVRS) mit einer Stratifizierung für früheres Therapie-Ansprechen (unzureichendes Ansprechen vs. Rückfall) und für den HCV Genotyp(1a vs 1b) randomisiert. Patienten, deren HCV Genotyp nicht festgestellt werden konnte wurden zufällig auf die Behandlungsgruppen verteilt.
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 Patienten wurden durch ein interaktives Sprachsteuerungssystem (IVRS) randomisiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierungsliste: k.A. Studienaufnahme: k.A. Gruppenteilung: interaktives Sprachsteuerungssystem (IVRS)

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?	Die Studie war bezüglich der Gabe von Boceprevir verblindet. Das Placebo war äußerlich identisch zu Boceprevir.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo war äußerlich identisch zu Boceprevir.
12	Statistische Methoden	---
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primäre Analyse erfolgt für alle Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die wichtigste sekundäre Analyse erfolgte für alle Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten und die die 4-wöchige Lead-in-Phase abgeschlossen haben. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist SVR, definiert als nicht-nachweisbare HCV RNA beim Follow-Up nach 24 Wochen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Fehlende Werte des SVR zu Woche 24 des Follow-Up wurden mittels LOCF Methode aus Woche 12 des Follow-Up fortgeschrieben. Die primäre Analyse erfolgt für alle Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die wichtigste sekundäre Analyse erfolgte für alle Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten und die die 4-wöchige Lead-in-Phase abgeschlossen haben. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist SVR, definiert als nicht-nachweisbare HCV RNA beim Follow-Up nach 24 Wochen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Fehlende Werte des SVR zu Woche 24 des Follow-Up wurden mittels LOCF Methode aus Woche 12 des Follow-Up fortgeschrieben. Für den primären statistischen Vergleich wurde ein 2-seitiger Cochran–Mantel–Haenszel Test mit Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren zu Studienbeginn durchgeführt. Um vielfachem Testen vorzubeugen wurden die sekundären Analysen nur durchgeführt wenn der primäre Vergleich statistisch signifikant war. Um Patientencharakteristika zu Studienbeginn inkl. <i>IL-28B</i> rs12979860 Genotyp, als Indikator für SVR und Ansprechen auf Interferon zu berücksichtigen wurden multivariate Analysen herangezogen. Ein weiteres Modell berücksichtigte ein frühes Ansprechen während der ersten Studienwochen ($_{-1}\log_{10}$ Abnahme vs $_{-1}\log_{10}$ frühe Abnahme zu Woche 4). Es werden Odds Ratios (OR), 95% Konfidenzintervalle (KI) der ORs und p-Werte der logistischen Modelle dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
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) PEG2a /n R = 67 BOC / PEG2a /n R = 134 b) PEG2a /n R = 67 BOC / PEG2a /n R = 134 c) PEG2a /n R = 67 BOC / PEG2a /n R = 134
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	PEG2a /n R = 47 • unerwünschte Ereignisse = 3 • Therapieversagen = 43 • Einwilligung entzogen = 1 BOC / PEG2a /n R = 55 • unerwünschte Ereignisse = 23 • Therapieversagen = 21 • Lost to follow up = 2 • Ablehnung der weiteren Teilnahme (nicht medikamentenbezogen) = 7 • Einwilligung entzogen = 2
14	Aufnahme / Rekrutierung	---
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Das Screening der Patienten erfolgte im Zeitraum vom 23. Februar 2009 bis zum 22. Juni 2009. Es wurden in 53 Studienzentren in Nordamerika und Europa 201 Patienten mit HCV Genotype 1 gescreent.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Studienende nach 72 Wochen
a: nach CONSORT 2010.		

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



CONSORT Flow Chart – Studie Flamm 2013

Tabelle 5-16 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ILLUMINATE VX08-950-111

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel bestand darin, die Differenz der SVR-Raten (gemessen als nicht nachweisbare HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende; sustained virologic response, SVR) in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer mit Telaprevir und Peginterferon alfa-2a + Ribavirin zu bestimmen. Konkret erfolgte der Vergleich von genannter Therapie für 24 Wochen (T12/PR24) mit genannter Therapie für 48 Wochen (T12/PR48) bei therapienaiven Patienten, abhängig von den Blutwerten der HCV RNA in Woche 4 und 12 der Behandlung (eRVR, extended rapid virologic response). Dementsprechend handelt es sich um eine Dosisfindungsstudie. Eine Kontrollgruppe ist nicht Bestandteil des Untersuchungsdesigns. Das sekundäre Ziel bestand in der Untersuchung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils der Kombinationstherapie Telaprevir und Peginterferon alfa-2a + Ribavirin bei therapienaiven Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblind, randomisiert, 3 Studienarme (plus vierte Gruppe: "Andere mit abgebrochener Therapie"), davon 2 Arme mit eRVR (Gruppe 1: T12/PR24/eRVR+ und Gruppe 2: T12/PR48/eRVR+) und ein Arm ohne eRVR (T12/PR48/eRVR-, Gruppe 3). Bei allen Armen: 24 Wochen Nachbeobachtung nach Therapieende Zuteilung: Patienten mit eRVR nach Woche 20 und vor Woche 24 wurden 1:1 randomisiert zu Gruppe 1 oder 2. Die Patienten ohne eRVR wurden ohne Randomisierung der Gruppe 3 zugeteilt. Patienten mit abgebrochener Therapie vor Woche 20 wurden ohne Randomisierung in einer eigenen Gruppe (Gruppe 4) zusammengefasst und keinem Therapieregime zugewiesen.
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> Alter von 18-70 Jahren (inklusive) chronische HCV-Infektion, Genotyp 1 (gesichert); Nachweis der Chronizität: HCV-Diagnose mehr als 6 Monate vor Studienscreening ODER/UND abnormes ALT ("alanine aminotransferase") mindestens 6 Monate vor Screening [vs. akut: Erkrankungsdauer beträgt weniger als 6 Monate]

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		therapienaiv nachweisbare HCV-RNA im Blut Screening Laborwerte in folgender Größenordnung/Ausprägung: Hepatitis B-Oberflächen-Antigen (HBsAg): seronegativ HIV 1 und 2-Antikörper: seronegativ Gesamtzahl Neutrophile: ≥1500/cmm Anzahl Blutplättchen: ≥90.000/cmm Hämoglobin (Hgb): ≥12g/dL (Frauen), ≥13g/dL (Männer) Harnsäure: normale Größenordnung Thyroid-stimulierende Hormone (TSH) und Thyroxine (T4): normaler Wertebereich oder angemessen kontrollierte Schilddrüsenfunktion bei Behandlung alle anderen hämatologischen und klinisch-chemischen (Labor)- Befunde: innerhalb von normalem Wertebereich oder kein Hinweis auf klinisch signifikante Abnormitäten Vorliegen einer Leberbiopsie innerhalb des Jahres vor Screening oder Einverständnis zur Durchführung einer Leberbiopsie im Rahmen des Screenings. Die Leberbiopsie muss Hepatitis nachweisen (Entzündung und/oder Fibrose). Falls eine Leberbiopsie länger als ein Jahr vor Screening zurücklag und histologische Zirrhose zeigte, musste die Leberbiopsie bei Vorlegen des Biopsieberichtes nicht erneut durchgeführt werden. Patientinnen (und auch nicht die weiblichen Partner von Patienten) durften sich nicht in Schwangerschaft befinden oder für den Zeitraum während der Studienmedikationszeit und 6 Monate nach Studienmedikationszeit bei weiblichen Teilnehmerinnen (bzw. 7 Monate nach Studienmedikationszeit bei den weiblichen Partnern der männlichen Teilnehmer) keine Schwangerschaft planen. Eingeschlossen wurden ebenso dauerhaft "sterile" Personen sowie Personen, die aus anderen Gründen nicht gebärfähig waren. Die weiblichen Teilnehmer durften sich auch nicht in der Stillzeit befinden. Die gebärfähigen weiblichen Patienten mussten ihr Einverständnis zur Verwendung von zwei effektiven Methoden der Empfängnisverhütung im Zeitraum vom Screening bis 6 Monate nach der letzten Studienmedikationsdosis von Ribavirin abgeben. Die männlichen Teilnehmer mit gebärfähigen weiblichen Partnern mussten ihr Einverständnis zur Verwendung von zwei effektiven Methoden der Empfängnisverhütung im Zeitraum vom Screening bis 7 Monate nach der letzten Studienmedikationsdosis von Ribavirin abgeben. Patienten mussten fähig und bereit sein, die Einnahme von im Studienprotokoll aufgeführten Arzneimitteln, Substanzen, Nahrungsmitteln für den Zeitraum 14 Tage vor Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bis zum EOT zu unterlassen. Patienten müssen fähig sein, die Einverständniserklärung zu lesen und zu verstehen und sich an die Studienrestriktionen zu halten. <u>Ausschlusskriterien:</u> Unverträglichkeit Peginterferon alfa-2a oder Ribavirin Hypersensitivität Hämoglobinopathien instabile Herzerkrankung/klinisch signifikante Abnormitäten nach 12h-EKG abnorme, medikamentös nicht zu kontrollierende Schilddrüsenfunktion schlecht kontrollierter Diabetes mellitus (Nachweis durch Hämoglobin A1c (HbA1C) $\geq 8,5\%$ beim Screening Kreatininclearance $\leq 50\text{mL/min}$ beim Screening antinukleäre Antikörper (ANA) Titer $\geq 1:640$ beim Screening und/oder Nachweis einer autoimmunen Hepatitis bei Leberbiopsie Nachweis einer hepatischen Dekompensation bei Patienten mit Zirrhose: bei Vorerkrankung an Aszites, hepatische Enzephalopathie, blutende ösophageale Varizen und /oder folgende Laborwerte: ☐ INR $\geq 1,5$ Serum Albumin $< 3,3\text{g/dL}$ "Serum total bilirubin" $> 1,8\text{mal ULN}$ (upper limit of normal) Patienten mit weiterer Ursache für Lebererkrankung zusätzlich zu Hepatitis C (wie Drogen, Alkohol-bezogene Zirrhose, autoimmune Hepatitis, Hämochromatose, Wilson's Erkrankung, Nichtalkoholische Fettleber (NASH), primäre biliäre Leberzirrhose Patienten mit Diagnose oder Verdacht auf hepatozelluläres Karzinom (Screening Alfa-Fetoprotein (AFP)) $\geq 50\text{ng/mL}$) Patienten mit akuter Krebserkrankung bzw. in den 5 Jahren vor Screening (Ausnahme: behandeltes Basalzellkarzinom) Patienten mit psychiatrischer Vorerkrankung/Störung, die die Compliance im Rahmen der Studie beeinflussen könnte wie Schizophrenie, schwere Depression, Persönlichkeitsstörung, bipolare Störung und Angststörung Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma oder Anfallekrankung mit Medikationsbedarf Patienten mit Organtransplantation (Ausnahme: korneale und Hauttransplantationen) Patienten mit Bedarf an systemischen Kortikosteroiden aufgrund bspw. von schwerem Asthma, schwerer Psoriasis etc.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten mit Autoimmunerkrankungen Patienten mit Pankreatitis innerhalb der letzten 5 Jahre vor Screening Patienten mit Retinopathie (Vorerkrankung oder klinisch nachweisbar), klinisch signifikante ophthalmologische Störungen durch Diabetes m. oder Hypertonie Patienten mit COPD mit funktionalen Beeinträchtigungen (Vorerkrankung oder klinisch nachweisbar) Patienten mit Hämophilie Patienten mit schwerer bakterieller Pilzinfektion inkl. aktue Tuberkulose Patienten mit Missbrauch von Arzneimitteln, illegalen Drogen, verschreibungspflichtigen Medikamenten (z.B. Narkotika) oder Alkohol oder Missbrauch von Arzneimitteln/Alkohol innerhalb der 2 Jahre vor Screening. Patitenten unter Methadon sollten vor Screening mindestens 6 Monate stabil an einem Methadon-Programm teilnehmen. Im Zeitraum 90 Tage vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation Teilnahme an einer Arzneimittelstudie oder in den 12 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation an mindestens 2 Arzneimittelstudien oder im Zeitraum von Screening bis Ende der Studie an einer weiteren gleichzeitig verlaufenden Sudie (inkl. Nicht- Arzneimittelstudien). Non-Responder mit vorherigem Virusdurchbruch (undetektierbare HCV RNA mit nachfolgend wieder detektierbarer HCV RNA während der vorherigen Therapie)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	USA, Belgien und Niederlande
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: Woche 1-12: Telaprevir 750mg q8h p.o.(=T) + (Peginterferon alfa-2a 180µg/Woche s.c. + Ribavirin 1.000mg (<75kg KG) oder 1.200mg (≥ 75kg KG) q12h p.o.(=PR)); Woche 13-24 PR Gruppe 2: Woche 1-12: Telaprevir 750mg q8h p.o.(=T) + (Peginterferon alfa-2a 180µg/Woche s.c. + Ribavirin 1.000mg (<75kg KG) oder 1.200mg (≥ 75kg KG) q12h p.o.(=PR)); Woche 13-48 PR Gruppe 3: Woche 1-12: Telaprevir 750mg q8h p.o.(=T) + (Peginterferon alfa-2a 180µg/Woche s.c. + Ribavirin 1.000mg (<75kg KG) oder 1.200mg (≥ 75kg KG) q12h p.o.(=PR)); Woche 13-48 PR Andere: Studienabbrecher vor Woche 20, bis dahin gleiche Medikation wie Gruppe 1-3 Behandlungsmodifikationen in Abhängigkeit von der Response: Gruppe 1 & 2: beinhaltet diejenigen Patienten, welche ein eRVR aufwiesen (eRVR+, nach eRVR-Assessment zwischen Woche 20 und Woche 24). Randomisierung entscheidet anschließend, ob Behandlung bis Woche 24 oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bis Woche 48. Gruppe 3: beinhaltet diejenigen Patienten, welche kein eRVR aufwiesen (eRVR-, nach Assessment zwischen Woche 20 und Woche 24). Diese Patienten werden dann der Gruppe 3 und damit der Therapiedauer bis Woche 48 zugewiesen. Woche 4 HCV-RNA: >1000 IU/mL (virologic failure): Absetzen von Telaprevir und Fortsetzung mit PR Woche 12: Woche 12 eRVR-Assessment: Absenken des HCV-RNA-Levels um $<2\text{-log}_{10}$ im Vergleich zu Baseline: Absetzen der gesamten Studienmedikation und ärztliche Check-Ups Absenken des HCV-RNA-Levels um $\geq 2\text{-log}_{10}$ im Vergleich zu Baseline: Fortsetzung von PR wie geplant Woche 24 bis 36: betrifft T12/PR48/eRVR+ (Gruppe 2) und T12/PR48/eRVR- (Gruppe 3) undetektierbares HCV-RNA-Level (bei $<10\text{ IU/mL}$): Fortsetzung der Therapie wie geplant HCV-RNA-Level bei $>10\text{ IU/mL}$, virologic failure: Absetzen der gesamten Studienmedikation und ärztlicher Check-Up Baseline = Median aller HCV-RNA-Werte vor Therapiebeginn
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primär: SVR24: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen am Ende der Behandlung (EOT) und nach 24 Relaps-freien Wochen nach Therapieende (SVR24) Die Haupteffektivitätsvariable war die Schätzung der Differenz der SVR24-Raten bei Patienten mit eRVR, die randomisiert auf Gruppe 1 (T12/PR24/eRVR+) bzw. auf Gruppe 2 (T12/PR48/eRVR-) verteilt wurden (inklusive 95%-Kontingenzintervall (KI) für diese Ratendifferenz). Auf Basis der Schätzung inkl. des KI sollte die Nicht- Unterlegenheit der 24-Wochen-Therapie gegenüber der 48-Wochen-Therapie gezeigt werden. Sekundär: SVR24_actual: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach tatsächlichem Therapieende SVR72: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA in Woche 24 (SVR24) und in Woche 72 (SVR72) und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zwischen Woche 24 und Woche 72 kein Relaps RVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung; RVR-Kriterium: wenn von Behandlungswoche 4-10 (RVR) bzw. 4-20 (EVR) keine HCV-RNA nachweisbar war Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 12 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung eRVR: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 und 12 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung; EOT: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA bei Behandlungsende; SVR12 (planned und actual): Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA nach Behandlungsende und 12 Wochen nach der letzten geplanten Dosierung ohne Relaps zwischen EOT und Woche 12 des Follow-up SVR24 (actual): Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA nach Behandlungsende und 24 Wochen nach der letzten geplanten Dosierung ohne Relaps zwischen EOT und Woche 24 Relapse24 (planned): Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA nach Behandlungsende und detektierbarer Plasma HCV-RNA nach EOT und SVR24- Assessment-Zeitpunkt (inklusive) Relapse24 (actual): Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA nach Behandlungsende und detektierbarer Plasma HCV-RNA nach EOT bis Woche 24 nach der letzten tatsächlichen (actual) Dosierung Relapselate (planned): detektierbare Plasma HCV-RNA nach Erreichen von SVR24 (planned) Relapselate (actual): detektierbare Plasma HCV-RNA nach Erreichen von SVR24 (actual) Anteil der Patienten mit virologischem Versagen (virologic failure) Anteil der Patienten mit Virus-Durchbruch (virological breakthrough) unerwünschte Ereignisse, Ergebnisse aus ärztlicher Untersuchung, klinische Laborbefunde, Vitalparameter und EKG- Befunde Tertiär: Aminosäuren-Sequenz der HCV-NS3 4A Proteasedomäne pharmakokinetische und pharmakokinetisch-pharmakodynamische Effekte von Telaprevir, Peginterferon alfa-2a und RBV Patient-reported Outcomes (PROs): Total Fatigue Score (FSS), EQ-5D und Arbeitsproduktivität

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendete Erhebungsmethoden und Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet. Monitoring des HCV-RNA Levels und Stopp der Therapie und klinische Untersuchung bei Abweichen von definierten Normwerten Unerwünschte Ereignisse wurden unabhängig von der vermuteten Ursache erhoben zu jedem Untersuchungstermin nach Tag 1 bis 4 Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation. Danach wurden nur schwerwiegende und besondere Ereignisse erhoben. Anamnese bei Teilnehmern und diesbezügliche Berichterstattung. Erhebung der Komedikation (concomitant medication) Es gab im Jahr 2008 zwei Meetings der Forscher, Ziel: Training der Erheber, der CRAs und der Studienkoordinatoren bzgl. GCP und Protokoll. CRAs: on-site initiations visits vor Screeningbeginn. Prozess- und einrichtungsbezogene Audits. Jede Einrichtung erhielt Monitoring durch einen CRA, um die Konformität zum Studiendesgin/prozess/plan sicherzustellen. Die elektronischen Falldokumentationen (eCRF) wurden mit der Basisdokumentation abgeglichen, Monitoring bzgl. "site metrics" und Prokollverletzungen, um den Bedarf an Zusatztraining oder zusätzlicher Steuerung/Beratung festzustellen. Audits bei den klinischen Studienzentren und bei den Lieferanten (organisiert von Vertex) (Clarix, Phase Forward, SGS, i3, und ICON). Regulierungsbehörde, Ethik-Komitee und/oder Vertex Gruppe für Qualitätssicherung erhielten auf Anfrage Zugang zu den "Source documents", eCRFs und weitere Studieninformationen mit Ausnahme der Ergebnisse der HCV-RNA- Tests. Direkten Zugang zu diesen Dokumenten wurde durch Erheber/Forscher garantiert. Die Durchführung der Studie unterlag definierten Qualitätskontroll- prinzipien. In allen Studienzentren wurden Reviews der Erhebungs- bzw. Studienunterlagen durchgeführt. Der Studienfortgang unterlag dem Monitoring von Vertex mit dem Ziel eine adäquate und akkurate Datenerhebung und Protokoll- compliance zu erreichen. Patientenberichtete Endpunkte: Validierte Fragebögen (Total Fatigue Score aus der Fatigue

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Severity Scale (FSS), EQ-5D, work productivity Questionnaires)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Prüfung der Nichtunterlegenheit der 24- Wochen-Therapie gegenüber der 48- Wochen-Therapie wurde als Zielkriterium eindeutig formuliert. neuer sekundärer Endpunkt hinzugefügt: Anteil an Patienten mit Relaps, liegt vor, wenn Patient undetektierbare HCV-RNA bei EOT und detektierbare HCV-RNA in der Post-Treatment Follow-up aufweist. neuer sekundärer Endpunkt hinzugefügt: SVR60 und SVR72 Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung wurde nicht mehr als Endpunkt betrachtet.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Annahme einer 90%igen SVR Rate in den eRVR positiven Behandlungsgruppen mit 157 Teilnehmern in jeder Gruppe wurde ein 2-seitiges 95%-KI mit 90%iger Sicherheit für einen Unterschied von 10,5% zwischen den Behandlungsdauern errechnet. Power-Analyse: Um eine Power von 90% für den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von T12/PR24/eRVR+ gegenüber T12/PR48/eRVR+ bezüglich SVR-Raten zu erhalten, wurde eine Mindestanzahl von 157 Patienten pro randomisiertem Therapiearm (Gruppe 1 und Gruppe 2) angesehen. Somit sollten 470 bis 500 Personen rekrutiert werden. Per Protocol analysis (PPA) set: 527 Personen von FA set, die keine schwere Protokollverletzung aufweisen Pharmacokinetische Analysen: 173 Personen (empirische Bayes-Schätzung).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	n.a.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive web-based response system
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung: nur die Patienten mit eRVR wurden im Verhältnis 1:1 auf 2 Gruppen randomisiert. Stratifizierung in Hinsicht auf HCV-Genotyp-Subtyp (1a, 1b, unbekannt) und auf Hautfarbe (dunkelhäufig, nicht dunkelhäufig). Randomisierung erfolgt nach Woche 20 und vor Woche 24 nach Therapiebeginn. Es handelt sich hier um insgesamt 322 Patienten, wobei ein Patient der Gruppe 2 doch kein eRVR aufwies und somit falsch zugeordnet wurde. Gruppe 3 mit Therapie T12/PR48/eRVR- enthält 118 Patienten ohne eRVR, diese wurden direkt und ohne Randomisierung zugeteilt.

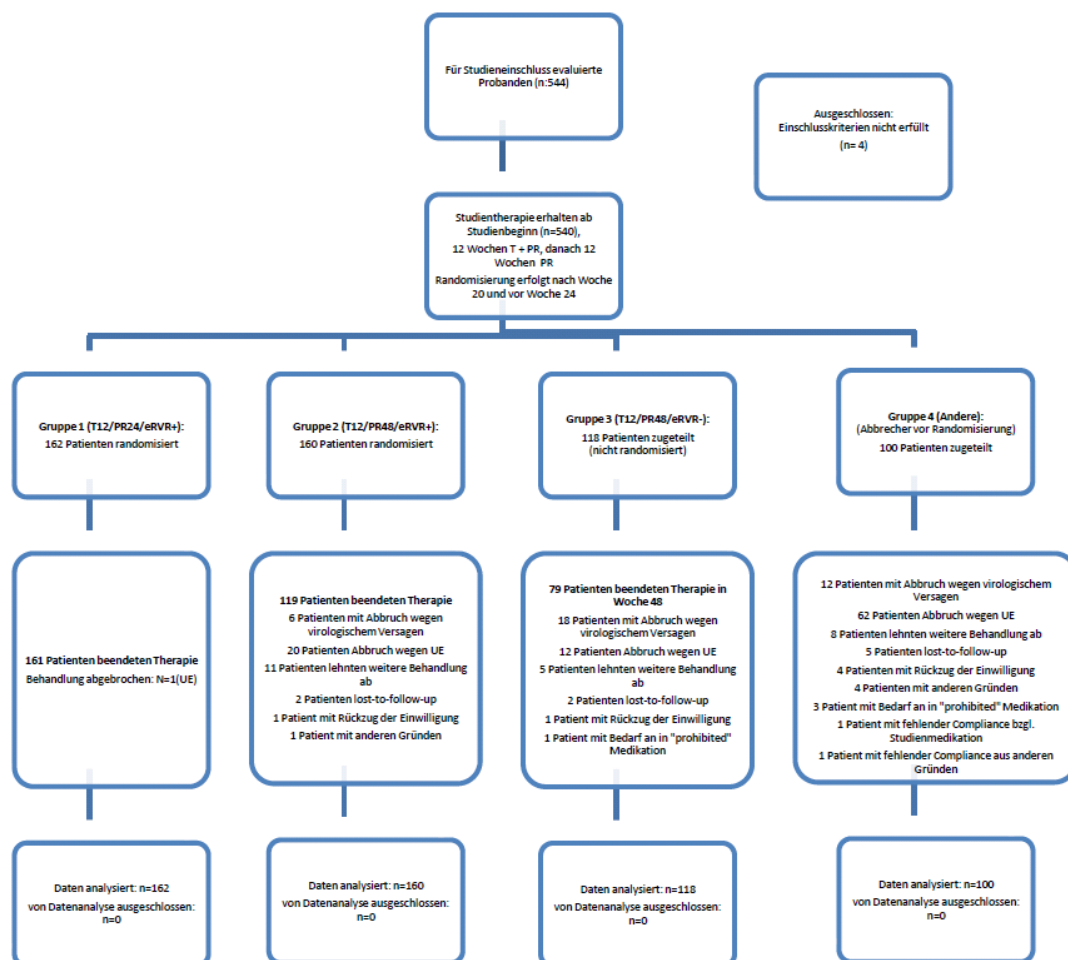
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ebenso wurden diejenigen Patienten, die die Studienmedikation ab/unterbrachen bis Woche 20 der Gruppe "andere" auch ohne Randomisierung zugeordnet.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Personen mit eRVR nach 12-wöchiger Telaprevir-Behandlung wurden nach Woche 20 und vor Woche 24 randomisiert verteilt auf zwei Therapiearme. In Woche 24 wurde die Verblindung des Erhebers bzgl. HCV-RNA- Level aufgehoben. Im Hinblick auf die HCV- RNA-Werte und auch bzgl. des Erreichens von eRVR- vor Woche 24 waren Patient und Erheber verblindet bis zum Ende der gesamten Studie.
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?	Randomization und Interactive Web-based Response System: Clarix, Two Radnor Corporate Center, Radnor, Pennsylvania 19087, USA
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?	Doppelblind für Gruppenzugehörigkeit bis Woche 24, dann Entblindung des Erhebers bzgl. HCV-RNA-Level. Die Patienten der Gruppe 1 (T12/PR24/eRVR+) wurden mit Absetzen der Therapie in Woche 24 entblindet und erfuhren ihre Ergebnisse. Im Hinblick auf die HCV-RNA-Werte und auch bzgl. des Erreichens von eRVR- vor Woche 24 waren die Patienten sowie der Erheber weiterhin verblindet bis zum Ende der gesamten Studie. Gruppe 2 und 3 waren zudem weiterhin bis Ende der Studie verblindet bzgl. ihres HCV-RNA-Levels sowie des Vorliegens von eRVR. Ein unabhängiger Reviewer war nicht verblindet ab Woche 4 und für das "individual response monitoring" zur Sicherheit der Teilnehmer zuständig. Sponsor, Teilnehmer und Kliniker/Erheber blieben verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	n.a
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Ausgewertet wurden alle Teilnehmer, die mindestens eine Dosierung erhielten (full analysis (FA) set). Zusätzlich als Sensitivitätsanalyse wurde die primäre Analyse auch im per protocol (PP) set durchgeführt. Die Resultate wurden für die Populationen T12/PR24/eRVR+, T12/PR48/eRVR+, T12/PR48/eRVR- und für die Gruppe der Therapieabbrecher (Gruppe 4: "andere") sowie für Gesamtpopulation (FA set) durchgeführt. Primärer Endpunkt: Die Resultate wurden als p-Werte für die Odds-Ratios für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Vergleiche der Gruppen 1 und 2 dargestellt. Das 95%-KI der Odds- Ratios und die unterschiedlichen Response- Anteile mit zugehörigem Konfidenzintervall. Deskriptive Statistiken (Teilnehmerzahlen, Mittelwerte, Standardabweichungen, Min.-, Max.-Werte, number of subjects, mean, standard deviation, minimum, and maximum) für log10 HCV RNA und Änderungen in log10 HCV RNA zu Baseline erfolgten tabellarisch nach Zeitpunkt und Behandlungsgruppe. Für den primären Endpunkt wurden zwei "supportive analyses" durchgeführt: zum einen mittels logistischer Regression, zum anderen mit Cochran-Mantel-Hanszel-Schätzer. als unabhängige Variablen (Regression) bzw. als Stratifizierungsmerkmale (Cochran-Mantel- Hanszel-Schätzer) wurden der Genotyp (Subtyp) und die Ethnienzugehörigkeit einbezogen. Weiterhin wurden Sensitivitäts- und weitere supportive Analysen durchgeführt. Sekundäre Endpunkte: Bezüglich sekundärer Endpunkte dominieren deskriptive Analysen von absoluten und relativen Häufigkeiten. Hinzu kamen Sensitivitäts- und supportive Analysen. Auch unerwünschte Ereignisse wurden auf diese Art ausgewertet. Bei der Darstellung wurden die UE zum Beispiel nach Organsystem klassifiziert. Tertiäre Endpunkte: Fatigue: Der 9stufige Fragebogen (FSS) ergab einen Score pro Erhebungszeitpunkt als Mittelwert aller nicht-fehlenden Angaben, bei mehr als 4 fehlenden Angaben wurde der Test als fehlend gewertet. Deskriptive Statistik (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung,) der Scores und ihrer Veränderungen zum Baselinewert wurden dargestellt, fehlende Werte wurden als (last observation carried forward (LOCF)) imputiert, aber nicht berichtet Außerdem wurde longitudinal mixed-effects model zur Ermittlung der AUC (area under the curve) zur Darstellung der Differenz des FSS-Gesamtwertes von Baseline bis Woche 24 zwischen den Behandlungsgruppen 1 und 2 dargestellt. EQ-5D Der EQ-5D Fragebogen wurde auf 3 Arten analysiert. Deskriptiv wurden die 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstfürsorge, Gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/Unwohlsein, Angst/Depression) tabellarisch pro Zeitpunkt dargestellt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Daten wurden in einem Wert zusammengefasst (EQ-5D valuation index). Dies erfolgte durch Zuordnung zu einem Level-Code (keine Probleme=1, leichte Probleme=2, große Probleme=3) zu jeder Dimension (als Ergebnis z.B. 11231). Diesem Code wurde ein Indexwert zur Gewichtung zugeordnet. Der Algorithmus hierzu basiert auf der Wertung des EQ-5D health states mittels UK TTO (time trade-off method) basierten Werten. Wenn 1 oder mehr Dimensionen fehlten, wurden kein valuation index berechnet. Deskriptive Statistik (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung,) der Indexwerte und ihrer Veränderungen zum Baselinewert wurden dargestellt, fehlende Indexwerte (nicht Dimensionswerte) wurden imputiert (LOCF). Allerdings wurden Ergebnisse der LOCF nicht dargestellt, sondern nur die beobachteten Werte berichtet. Deskriptive Statistik pro Zeitpunkt wurde dargestellt für EQ-5D VAS-Werte (Visuelle Analog-Skala, 0-100) und ihre Veränderungen zum Baselinewert (beobachtet bzw. LOCF-imputiert), 25% und 75% Perzentile wurden berechnet, aber nicht dargestellt. Arbeitsproduktivität: Fragebogen (WPQ - work productivity questionnaire) mit 5 Fragen zur Arbeitsproduktivität wurde Teilnehmer durch Studienpersonal gefragt. Die Ergebnisse werden deskriptiv zu 3 Antworten und nach Zeitpunkten differenziert dargestellt. Antworten auf die Fragen 1a und 1b bezogen sich auf das prinzipielle Vorliegen eines Arbeitsverhältnisses.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	n.a.
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) Gruppe 1: 162; Gruppe 2: 160; b) Gruppe 1: 162; Gruppe 2: 160, c) Gruppe 1: 162; Gruppe 2: 160
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Randomisierung erfolgte zur Woche 24, Studienabbrecher vor Woche 20 wurden zu Gruppe 4 (Andere) zusammengefasst. Studienabbruch nach Randomisierung: Gruppe 1: keine Abbrecher, da Woche 24 = EOT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gruppe 2: 22 Abbrecher zwischen Woche 24 und Woche 48 plus 2 Abbrecher in diesem Zeitraum wegen virologischem Versagen
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	1. Screening: 10.10.2008 Letzter Teilnehmer abgeschlossen: 02.07.2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle Analysen und Auswertungen wurden planmäßig durchgeführt.
a: nach CONSORT 2010.		

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



CONSORT Flow-Chart - Studie ILLUMINATE

Tabelle 5-17 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JUMP-C

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer 24-wöchigen Response-gesteuerten Triple-Therapie aus Mericitabin in Kombination mit pegyliertem Interferon alpha 2a und Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit einer chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1 oder 4. Es wurde keine statistische Hypothese überprüft.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte, parallele, multizentrische Studie der Phase IIb. Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1 zur Mericitabin- oder Plazebogruppe
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1 oder 4, mit oder ohne Zirrhose.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1 oder 4 • Zirrhose-Status: Patienten mit oder ohne Zirrhose. Bei Patienten mit Zirrhose war durch eine bildgebende Untersuchung der Leber ein hepatozelluläres Karzinom auszuschließen. • Viruslast: HCV RNA ≥ 50.000 IU/mL • Vorbehandlung: therapienaive Patienten • BMI ≥ 18 kg/m² <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Hepatitis A oder B Infektion oder eine HIV-Infektion • Bestehende oder vorangegangene andere Erkrankung, die mit einer chronischen Lebererkrankung assoziiert ist • Bestehende oder vorangegangene dekompensierte Lebererkrankung • Vorangegangene Nierenerkrankung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	25 Studienzentren in USA und Kanada
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Tripletherapie aus Mericitabin und RBV+PEG2a für 24 Wochen und einer anschließenden Response-gesteuerten Weiterbehandlung mit der Standardtherapie RBV+PEG2a. Gruppe A: Mericitabin 1000mg + RBV/PEG2a 24 Wochen

		Gruppe B: Plazebo + RBV/PEG2a 24 Wochen Plazebo-Patienten und Patienten der Gruppe A, die nach 24 Wochen Behandlung keine eRVR (undetektierbare HCV RNA von Woche 4 bis Wochen 22) hatten, erhielten für weitere 24 Wochen die Standardtherapie aus RBV/PEG2a. <u>Mericitabin:</u> 1000 mg täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen <u>Ribavirin:</u> täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: • 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten <75 kg Körpergewicht • 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten >75 kg Körpergewicht. <u>Pegyliertes Interferon alpha 2a:</u> 180µg pro Woche als subkutane Injektion <u>Plazebo:</u> Identisch aussehende Plazebo-Präparate für Mericitabin wurden in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium SVR24:</u> Anteil der Patienten mit dauerhaften virologischem Ansprechen 24 Wochen nach Therapieabschluss (SVR24), definiert als HCV RNA < LLOQ <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit HCV RNA < LLOQ bei jeder Studienvisite inklusive Therapieende, SVR4 und SVR12 - Anteil der Patienten mit Relapse, die bei Therapieende HCV RNA < LLOQ hatten <u>Zielkriterien zur Sicherheit</u> Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE) und klinische Laborwerte. Da präklinische Studien ein Signal bei renalen Ereignissen zeigten, unterlag dieser Bereich im Fokus der Untersuchungen zur Sicherheit von Mericitabin.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine statistische Hypothese getestet. Die geplante Fallzahl von 80 Patienten pro Studienarm resultiert aus Zweckmäßigkeit. Zudem entspricht das 95% KI bei 20% bis 50% bei dieser Fallzahl ungefähr ±9% bis ±11% der binominalen Verteilung.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Zwischenanalyse vorgesehen.

8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentralisiert über ein interaktives Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung nach: - Zirrhose (ja versus nein) - Kreatinin-Clearance
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Eine Computer-generierte Randomisierungsliste wurde beim Sponsor aufbewahrt, die weder das Studienpersonal noch der Investigator hatten einsehen konnten. Die doppelte Verblindung wurde durch passende Placebo-Präparate über die Dauer der Behandlung gewährleistet. Durch das IVRS wurde der Investigator in Woche 24 darüber informiert, ob bei einem Patient (basierend auf den Ergebnissen der eRVR) die Behandlung weitergeführt werden sollte oder nicht.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zentralisiert über ein interaktives Voice Response System (IVRS). Die Randomisierungsliste verblieb beim Sponsor.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblinde Studie, bei der nach Abschluss des Screenings a) die Patienten, b) Behandler und c) Beurteiler der Zielgrößen verblindet waren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Präparate von Mericitabin waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach demselben Dosierungsschema verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Das 95% KI wurde für individuelle Patientenraten mittels der Wilson Score Methode ohne Kontinuitäts-Korrektur kalkuliert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> Es wurden Subgruppenanalysen für den Wirksamkeitsendpunkt SVR durchgeführt. Es wurde eine logistische Regression durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen SVR und prädiktiven Variablen bei 1) Patienten mit GT1a oder GT1b und 2) Unterschiede bei Patienten mit SVR und jenen mit Relapse nach SVR zu untersuchen. Betrachtete prädiktive Variablen umfassten: • Genotyp (1a versus 1b) in der SVR-Analyse

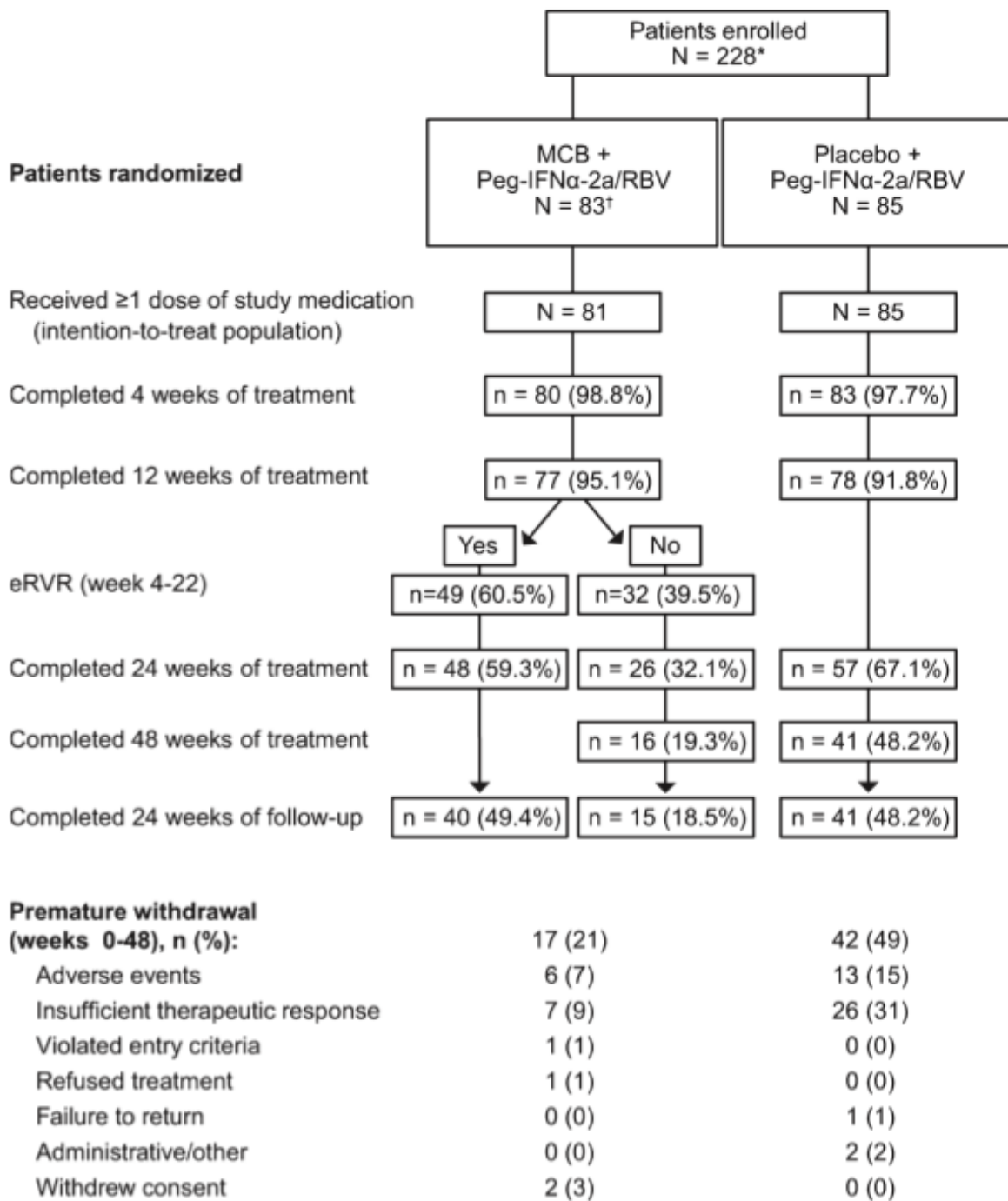
		• Alter (≥ 50 versus < 50 Jahre) • Gewicht (≥ 85 versus < 85 kg) • Geschlecht (weiblich versus männlich) • Rasse (weiß versus nicht-weiß) • Fibrose-Stadium (F3/4 versus F0-2) • Baseline HCV RAN ($\geq 800,000$ IU/mL versus $< 800,000$ IU/mL) • IL28B Genotyp (CC / nicht CC)																											
Resultate																													
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	.																											
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 228 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 168 Patienten randomisiert wurden. 60 Patienten wurden nicht randomisiert, weil die den Einschlusskriterien nicht entsprechen (n=51), ihre Einwilligung zurück zogen (n=5) oder andere Gründe vorlagen (n=4), die zum Studienausschluss führten. Zwei Patienten wurden randomisiert, erhielten aber keine Medikation, da sie ein Einschlusskriterium nicht erfüllten. Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten, wurden für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt (Intent-to-treat Population). <table> <tr> <th></th><th>Gruppe A</th><th>Gruppe B</th></tr> <tr> <td>Randomisiert:</td><td>83</td><td>85</td></tr> <tr> <td>Behandlung erhalten:</td><td>81</td><td>85</td></tr> <tr> <td>Für primären Endpunkt berücksichtigt:</td><td>81</td><td>85</td></tr> </table>		Gruppe A	Gruppe B	Randomisiert:	83	85	Behandlung erhalten:	81	85	Für primären Endpunkt berücksichtigt:	81	85															
	Gruppe A	Gruppe B																											
Randomisiert:	83	85																											
Behandlung erhalten:	81	85																											
Für primären Endpunkt berücksichtigt:	81	85																											
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table> <tr> <th></th><th>Gruppe A</th><th>Gruppe B</th></tr> <tr> <td>Randomisiert, aber nicht behandelt:</td><td>2</td><td>0</td></tr> <tr> <td>Vorzeitiger Abbruch der Studie:</td><td>17</td><td>42</td></tr> <tr> <td>- unerwünschtes Ereignis</td><td>6</td><td>13</td></tr> <tr> <td>- mangelnde Wirksamkeit</td><td>7</td><td>26</td></tr> <tr> <td>- Behandlung verweigert</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr> <td>- Lost to follow up</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr> <td>- andere Gründe</td><td>0</td><td>2</td></tr> <tr> <td>- Widerruf Einwilligung:</td><td>2</td><td>0</td></tr> </table>		Gruppe A	Gruppe B	Randomisiert, aber nicht behandelt:	2	0	Vorzeitiger Abbruch der Studie:	17	42	- unerwünschtes Ereignis	6	13	- mangelnde Wirksamkeit	7	26	- Behandlung verweigert	1	0	- Lost to follow up	1	0	- andere Gründe	0	2	- Widerruf Einwilligung:	2	0
	Gruppe A	Gruppe B																											
Randomisiert, aber nicht behandelt:	2	0																											
Vorzeitiger Abbruch der Studie:	17	42																											
- unerwünschtes Ereignis	6	13																											
- mangelnde Wirksamkeit	7	26																											
- Behandlung verweigert	1	0																											
- Lost to follow up	1	0																											
- andere Gründe	0	2																											
- Widerruf Einwilligung:	2	0																											
14	Aufnahme / Rekrutierung																												
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: Januar 2010 Ausschluss letzter Patient: Oktober 2011																											
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.																											
A: nach CONSORT 2010.																													

B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.).

c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.

SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, IWRS: interaktives Web Response System, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.

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



MCB = mericitabine; Peg-IFNα-2a/RBV = peginterferon alfa-2a (40KD)/ribavirin

* Sixty patients were enrolled but not randomized because of violation of entry criteria (n=51), withdrawal of consent (n=5) and other reasons (n=4); † Two patients were randomized but did not receive study medication because they violated entry criteria

CONSORT Flow Chart – Studie JUMP-C

Tabelle 5-18 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Laguno 2004

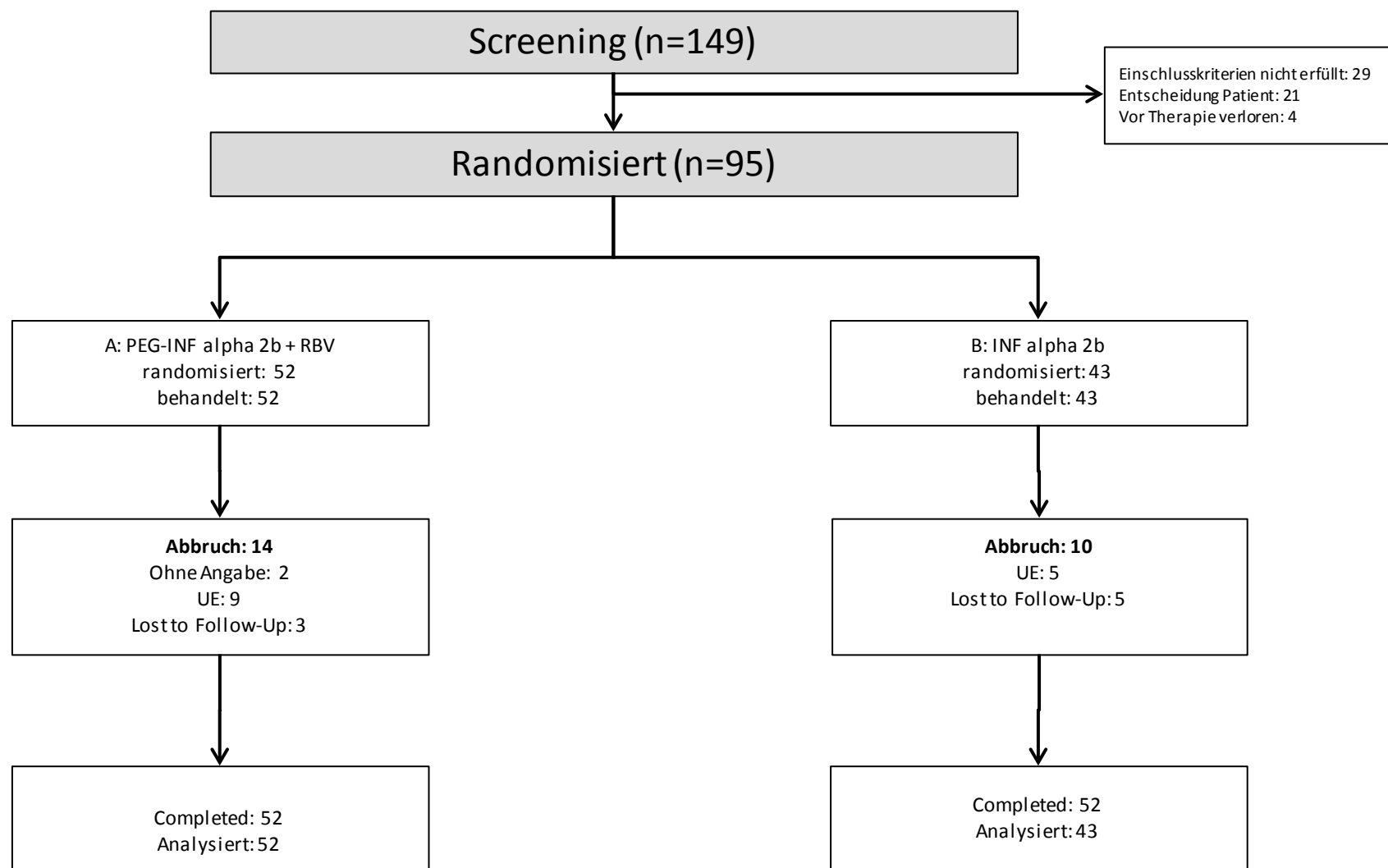
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von pegyliertem Interferon alpha 2b versus Interferon alpha-2b jeweils in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C und einer HIV Co-Infektion hinsichtlich SVR24 und unerwünschter Ereignisse.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, mono-zentrische Studie. Patienten wurden zu gleichen Teilen in die beiden Studienarme randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion mit einer HIV Co-Infektion.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion mit einer HIV Co-Infektion • Zirrhose-Status: mit oder ohne Zirrhose. • Viruslast: keine Angaben. • Vorbehandlung: therapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Vorhandensein oder andere Gründe einer Hepatopathie • Dekompensierte Zirrhose • Bekannte Kontraindikationen wie Hämoglobinopathie, Kardiopathie, Autoimmunerkrankungen, schwerwiegende Depressionen, andere schwerwiegende psychische Erkrankungen • Drogenmissbrauch während des Jahres vor Studieneinschluss
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	1 Studienzentrum in Spanien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten wurden zu gleichen Teilen auf die beiden Studienarme verteilt: Gruppe A: PEG2b/RBV 48 Wochen Gruppe B: INF2a/RBV 48 Wochen Patienten mit Genotyp 2 oder 3 und einer HCV RNA Viruslast erhielten die jeweils randomisierte Behandlung für 24 Wochen.

		<u>Pegyliertes Interferon alpha-2b</u>: je nach Körpergewicht 100 µg pro Woche bei <75 kg Körpergewicht oder 150 µg pro Woche bei ≥75 kg Körpergewicht als subkutane Injektion <u>Interferon alpha-2b</u>: 3 Mio Einheiten 3 x pro Woche als subkutane Injektion <u>Ribavirin</u>: täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: • 800 mg/Tag (4 x 200 mg) für Patienten <60 kg Körpergewicht • 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten 60-75 kg Körpergewicht • 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten >75 kg Körpergewicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> - Anteil der Patienten mit SVR24 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit virologischen Ansprechen bei Ende der Behandlung - Anteil der Patienten mit anhaltendem biochemisches Ansprechen, definiert als Normalisierung der ALT-Werte am Ende des 24 Wochen Follow up - Anteil der Patienten mit Relapse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl von 90 (45 in jeder Gruppe) wurde auf der Basis eines bilateralen Vergleichstests einer beobachteten Rate mit einer theoretischen Rate kalkuliert. Es sollte ein Unterschied von ≥20% in der INF-Gruppe unter Annahme einer Ansprechrate von 60% in der PEG2b-Gruppe mit einem alpha-Risiko von 0,05 und einer Power von 80% detektiert werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben zu Zwischenanalysen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte anhand einer computer-generierten Liste von zufälligen Zahlen. Es erfolgte keine Stratifizierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Dies war eine offene Studie, es erfolgte keine Geheimhaltung der Randomisierungssequenz.

	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine weiteren Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine offene Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Dichotome Werte (Ansprechraten) wurden mittels Chi-Quadrat oder dem exakten Fisher-Test ausgewertet. Für kontinuierliche Variablen wurde eine inferentielle Analyse durchgeführt und per Student T Test oder Mann-Whitney U-Test analysiert. Alle Analysen zu den Wirksamkeitsparametern wurden anhand der Intent-to-Treat Population durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Eine logistische Regressionsanalyse mit SVR als abhängige Variable wurde durchgeführt. Univariate logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um die Bedeutung bereits identifizierter prognostischer Faktoren zu bestätigen. Anschließend wurde für statistisch signifikante Faktoren eine Rückwärts-Eliminationsprozedur durchgeführt. Alle p-Werte sind zweiseitig.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es sind keine weiteren Informationen verfügbar als in den folgenden Items 13a und 13b dargestellt, weshalb auf eine graphische Darstellung des Patientenflusses in der Studie verzichtet wird.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante	149 Patienten wurden gescreent, 95 Patienten wurden in die Studie aufgenommen, erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation und wurden damit für die Analyse des primären Endpunktes herangezogen (Intent-to-Treat Population): Gruppe A (PEG2b/RBV): 52 Patienten

	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Gruppe B (INF2b/RBV): 43 Patienten															
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table> <tr> <th></th><th>Gruppe A</th><th>Gruppe B</th></tr> <tr> <td>Patienten in ITT:</td><td>52</td><td>43</td></tr> <tr> <td>Vorzeitiger Abbruch:</td><td>23</td><td>14</td></tr> <tr> <td>- unerwünschtes Ereignis</td><td>17</td><td>12</td></tr> <tr> <td>- andere Gründe:</td><td>6</td><td>2</td></tr> </table>		Gruppe A	Gruppe B	Patienten in ITT:	52	43	Vorzeitiger Abbruch:	23	14	- unerwünschtes Ereignis	17	12	- andere Gründe:	6	2
	Gruppe A	Gruppe B															
Patienten in ITT:	52	43															
Vorzeitiger Abbruch:	23	14															
- unerwünschtes Ereignis	17	12															
- andere Gründe:	6	2															
14	Aufnahme / Rekrutierung																
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: April 2001 Abschluss letzter Patient: Februar 2004															
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.															
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidität, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. INF2b: Interferon alpha-2b, PEG2b: Pegyliertes Interferon alpha-2b, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, LOD: Limit of Detection.																	

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



CONSORT Flow Chart – Studie Laguno 2004

Tabelle 5-19 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Laguno 2009

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von Peginterferon alfa-2a vs Peginterferon alfa-2b bei Patienten mit chronischer Hepatitis C und HIV-Ko-Infektion
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene Studie Parallel, Zuteilungsverhältnis vermutlich 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschluss: • Unbehandelte CHC, HCV-RNA positiv • ALT >1,5fach ULN • Histologischer Befund in Leberbiopsie • HIV-Infektion kontrolliert (CD4+ über 250/μL und HIV < 50.000 Kopien) Ausschluss: • Andere Lebererkrankung • Dekompensierte Zirrhose • Schwangerschaft • Kontraindikationen für Peginterferon oder Ribavirin
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angaben zur Organisation; Spanien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe A Peginterferon alfa-2b 80-150μg wöchentlich subkutan und Ribavirin täglich. Gruppe B Peginterferon alfa-2a 180 μg wöchentlich subkutan und Ribavirin täglich. In beiden Gruppen wurde Ribavirin gewichtsabhängig gegeben (800 bis 1200mg/Tag) G). Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf.	Primär: SVR24 (kein Nachweis von HCV-RNA 24 Wochen nach Ende der Behandlung) Sekundär: frühes virologisches Ansprechen (keine HCV-RNA in Woche 12), rasches virologisches Ansprechen (keine HCV-RNA in Woche 4), biochemische Reaktion (Normalisierung ALT zu Woche 24), Relaps-Rate (keine HCV-RNA zu Behandlungsende, aber kein SVR)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Fallzahl wurde bestimmt auf Basis eines zweiseitigen Tests. Ziel war, Unterschiede von mehr als 20% mit Power von 80% bei einem alpha-Level von 0,05 zu entdecken.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computer-erzeugte Zufallszahlen
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Offene Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Interventionen waren identisch, unterschieden sich nur durch unterschiedliches Peginterferon alfa-2
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Kontinuierliche Variablen: Student t-Test oder U-Mann-Whitney-Test) Dichotome Variablen: Fisher's exact test

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht relevant
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert wurden 182 Patienten (86 in Arm A, 96 in Arm B) b) alle randomisierten Patienten wurden behandelt c) alle randomisierten Patienten gingen in die Analyse ein
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angaben
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss ab Januar 2003, Studie beendet Oktober 2007
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nach Angaben der Studie wurde die Studie wie geplant beendet, nach dem alle Patienten behandelt und nachbeobachtet wurden.
a: nach CONSORT 2010.		

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

Angaben reichen für Flow-Chart nicht aus.

Tabelle 5-20 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Manns 2014

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von MK-5172 in Kombination mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin (PR) bei therapienaiven Patienten mit CHC vom Genotyp 1 ohne Zirrhose. Ziel der Studie war der Nachweis der hohen Wirksamkeit von MK-5172, die vorläufige Beschreibung des Sicherheitsprofils der Zusammensetzung und die Bestimmung der Dosen zur Evaluation in Interferon-freien Regimen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Dosisfindungsstudie bzw. Response-guided Therapiestudie der Phase 2.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> – Männer und Frauen ≥ 18 Jahre – Dokumentierte chronische Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 – HCV-RNA $\geq 10,000$ IU/mL – Körpergewicht ≥ 40 kg und ≤ 125 kg – Kein Ascites, blutende ösophageale Varizen, hepatische Enzephalopathie oder andere Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Lebererkrankung vorhanden oder in der Vorgeschichte – Leberbiopsie innerhalb der letzten 3 Jahre vor dem Screening oder zwischen Screening und Tag 1 mit einer Histologie einer CHC ohne Zirrhose, ohne hepatozelluläres Karzinom und ohne andere chronische Lebererkrankung (bei Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose Leberbiopsie mit Nachweis der Zirrhose unabhängig vom Zeitpunkt) – Bei Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose der Nachweis einer Zirrhose ohne Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms, bestätigt durch Ultraschalluntersuchung innerhalb der letzten 4 Wochen – Einhalten von empfängnisverhütenden Maßnahmen <u>Ausschlusskriterien:</u> – Schwangerschaft, Stillzeit, Kinderwunsch – HIV-positiv oder Koinfektion mit Hepatitis-B-Virus – Vorausgegangene Hepatitis-C-Therapie – Vorliegen oder Verdacht auf hepatozelluläres Karzinom

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		– Bei Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose Alphafetoprotein-Spiegel ≥ 100 ng/mL – Vorliegen oder Verdacht auf eine maligne Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre – Nachweis oder Vorgeschichte einer chronischen Hepatitis durch andere Ursache als HCV – Diabetiker und Hypertoniker mit bestimmten klinisch signifikanten Augenerkrankungen – Medizinische Gründe, die gegen eine Teilnahme oder die Fortführung der Studienteilnahme bis zum Ende sprechen – Bestimmte psychiatrische Vorerkrankungen – Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage – Familienangehörige des Studienpersonals
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Merck Sharp & Dohme Corp. Zentren in Deutschland, USA, Italien, Israel und Frankreich.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>MK-5172 100 mg/ PEG2b/RBV</u> (MK-5172 100 mg QD+PR) 12 Wochen lang einmal täglich oral 100 mg MK-5172 plus PEG2b 1,5µg/kg KG 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 600 bis 1400 mg/Tag bid Anschließend Response-gesteuert: Patienten mit HCV-RNA < 15,1 IU/ml in Woche 4 erhielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen. Patienten mit HCV-RNA $\geq 15,1$ IU/ml in Woche 4 erhielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen. <u>MK-5172 200 mg/ PEG2b/RBV</u> (MK-5172 200 mg QD+PR) 12 Wochen lang einmal täglich oral 200 mg MK-5172 plus PEG2b 1,5µg/kg KG 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 600 bis 1400 mg/Tag bid Anschließend Response-gesteuert: Patienten mit HCV-RNA < 15,1 IU/ml in Woche 4 erhielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen. Patienten mit HCV-RNA $\geq 15,1$ IU/ml in Woche 4 erhielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen. <u>MK-5172 400 mg/ PEG2b/RBV</u> (MK-5172 400 mg QD+PR) <u>MK-5172 800 mg/ PEG2b/RBV</u> (MK-5172 800 mg QD+PR) In diesen beiden Gruppen wurde im 12wöchigen Behandlungszyklus mit MK-5172 zunächst eine MK-5172-Dosis von 400 mg bzw. 800 mg verabreicht, jedoch diese aufgrund des Auftretens veränderter Laborparameter im Laufe der Studie auf 100 mg herabgesetzt: 12 Wochen lang einmal täglich oral 100 bis 800 mg MK-5172 plus PEG2b 1,5µg/kg KG 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 600 bis 1400 mg/Tag bid Anschließend Response-gesteuert:

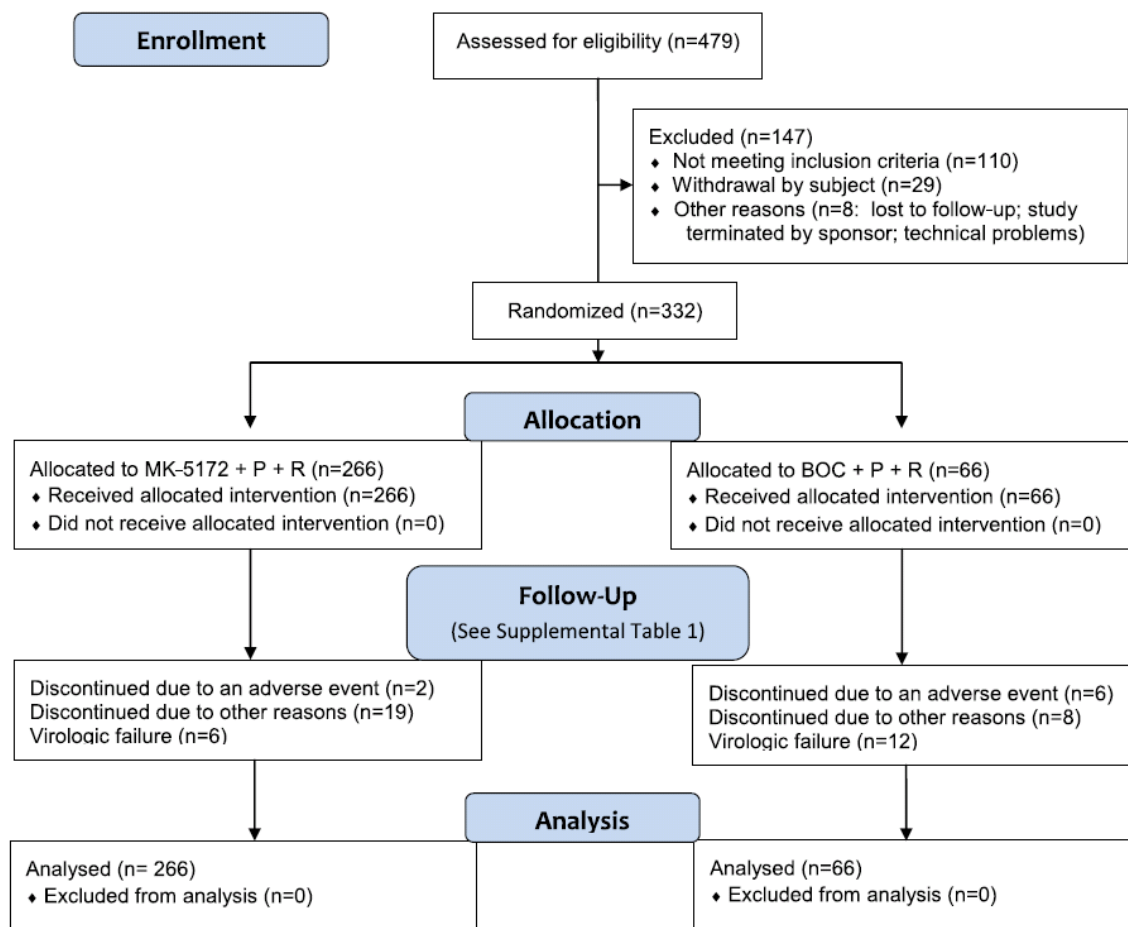
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten mit HCV-RNA < 15,1 IU/ml in Woche 4 erhielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen. Patienten mit HCV-RNA ≥ 15,1 IU/ml in Woche 4 erhielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen <u>BOC/PEG2b/RBV (BOC+PR)</u> 4 Wochen lang PEG2b 1,5µg/kg KG 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 600 bis 1400 mg/Tag bid Anschließend Response-gesteuert: Patienten mit HCV-RNA < 15,1 IU/ml in Woche 8 und 24 erhielten BOC 800 mg/Tag tid oral plus PEG/RBV für 24 Wochen. Patienten mit HCV-RNA ≥ 15,1 IU/ml in Woche 8 und 24 erhielten BOC 800 mg/Tag tid oral plus PEG/RBV für 32 Wochen und anschließend weitere 12 Wochen PEG/RBV. Week 4 Week 12 Week 16 Week 24 Week 28 Week 36 Week 48 Week 72 Interim Analysis Assess Primary Futility Analysis Assess Futility *Response-guided therapy if HCV-RNA <10 IU/mL at treatment week 4. *Response-guided therapy if HCV-RNA ≥10 IU/mL at treatment week 4. *Response-guided therapy if HCV-RNA <10 IU/mL at treatment weeks 8 and 24. *Response-guided therapy if HCV-RNA ≥10 IU/mL at treatment weeks 8 and 24.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Endpunkte:</u> – Anzahl der Patienten mit cEVR (complete Early Viral Response) in den MK-5172-Behandlungsarmen in Woche 12 – Anzahl der Patienten mit UE im Zeitraum von der ersten Dosis bis Woche 72 – Anzahl der Patienten mit Abbruch der Therapie aufgrund von UE im Zeitraum von der ersten Dosis bis Woche 44 <u>Sekundärer Endpunkt:</u> – Anzahl der Patienten mit SVR24 (Sustained Viral Response 24 Wochen nach Therapieende)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer Wirksamkeitsrate von etwa 75% erlaubt eine Patientenzahl von N=70 je Behandlungsarm eine Schätzung der jeweiligen cEVR-Raten mit entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen einer Breite von 22 Prozentpunkten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Als Interimsanalyse wurde eine Safety-Analyse durchgeführt, nachdem 136 Patienten die Behandlungswoche 4 abgeschlossen hatten. Als die in diese erste Interimsanalyse einbezogenen Patienten entweder 12 Behandlungswochen mit einer Therapie eines Proteaseinhibitors in Kombination mit PR abgeschlossen oder die Therapie abgebrochen hatten, wurde eine zweite Interimsanalyse durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Mittels eines interactive voice-response systems (IVRS) wurden 332 Patienten im Verhältnis 1:1:1:1:1 in einen von 5 Behandlungsarmen randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Interleukin (IL)28B-Genotyp (rs12979860; CC vs non-CC) und HCV-RNA-Spiegel zum Zeitpunkt des Screenings (low, ≤ 800.000 IU/ mL vs high, >800.000 IU/mL).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung mittels IVRS. Keine weiteren Angaben.
10	Randomisierung, Durchführung	Randomisierung mittels IVRS.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine weiteren Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) unklar, keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Endpunkt der Studie war die Bestimmung der cEVR-Raten der ITT-Population in jedem der 4 Behandlungsarme mit MK-5172/PR. Für jeden Arm wurde getrennt ein zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall für die cEVR-Rate berechnet. Es gab in dieser Studie keine formale Hypothese zur Testung der Wirksamkeit. Die primäre Analyse wurde zu dem Zeitpunkt durchgeführt, als alle Patienten 12 Wochen Therapie mit einem PI (MK- 5172 oder BOC) in Kombination mit PR abgeschlossen hatten. Dies war bei den Patienten aller MK-5172-Studienarme in Behandlungswoche 12 der Fall und bei den Patienten im BOC-Arm in Therapiewoche 16. Daher wurde die Primäranalyse nach Abschluss von Visit Woche 16 aller Patienten vorgenommen. Der im Protokoll nicht präspezifizierte nominale p-Wert wurde im Rahmen einer vorher nicht geplanten Post-hoc-Analyse für den Vergleich einer kombinierten SVR24-Rate aller MK-5172/PR-Arme mit der SVR24-Rate im BOC/PR-Arm berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten	a) <u>Randomisiert:</u> MK-5172+P+R (n = 266) BOC +P+R (n = 66) b) <u>Intervention erhalten:</u> MK-5172+P+R (n = 266) BOC +P+R (n = 66)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) <u>Analyse (basiert auf ITT-Population):</u> MK-5172+P+R (n = 266) BOC +P+R (n = 66)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:</u> MK-5172+P+R (n = 27) aufgrund von: – UE (n = 2) – andere Gründe (n = 19) – virologisches Versagen (n = 6) BOC +P+R (n = 26) aufgrund von: – UE (n = 6) – andere Gründe (n = 8) – virologisches Versagen (n = 12)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	September 2011 - August 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Ende wie geplant.
a: nach CONSORT 2010.		

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



CONSORT Flow Chart – Studie Manns 2014

Tabelle 5-21 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Marcellin 2011 VX-950-TIDP24-C208

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Phase-II-Studie hatte das Ziel, Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungsschemata von Telaprevir (750 mg/alle 8 Stunden bzw. 1125 mg alle 12 Stunden) kombiniert mit zwei verschiedenen Interferon/Ribavirin- Kombinationen (Peginterferon-alfa-2a+Copegus bzw. Peginterferon-alfa-2b+Rebetol) zu untersuchen. Es erfolgte dabei keine Hypothesentestung.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Exploratorische, offene Studie der Phase II, 2x2- faktorielles Parallelgruppen-Design, randomisiert, keine Kontrollgruppen ohne Telaprevir. Randomisierungsverhältnis: 1:1:1:1 Alle Gruppen erhielten Telaprevir + Standardtherapie (Peginterferon+Ribavirin) über 12 Wochen, anschließend die Standardtherapie über weitere • 12 Wochen, wenn HCV-RNA nicht nachweisbar zwischen in Woche 4 und bis Woche 20 • 36 Wochen, wenn HCV-RNA nachweisbar in Woche 4, aber nicht nach Woche 4 bis Woche 20
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es 3 Amendments mit folgenden Inhalten: • Die Gesamt-Behandlungsdauer wurde von 24 oder 48 Wochen, auf bis zu 48 Wochen festgelegt • Es wurde der Hinweis ergänzt, das die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva (Norethindron und Ethinyl-Estradiol) unter Telaprevir eingeschränkt sein kann • Die Liste nicht erlaubter Begleitmedikamente wurde mehrfach ergänzt, u.a. weil neue Informationen ergaben, dass Telaprevir ein potenter CYP3A4-Inhibitor ist. • Die Kriterien für den Studienabbruch wurden erweitert um die Möglichkeit der Modifikation der Studienmedikation, um eine möglichst hohe Follow-up-Quote zu erreichen. • Die Ausschlusskriterien wurden ergänzt um die Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 90 Tage oder an mehr als 2 klinischen Prüfungen innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienmedikation. Außerdem durfte der Hämoglobinwert nicht abnormal sein. • Die Empfehlungen für die Anwendung von Kontrazeptiva bzw. Schwangerschaftstests wurden denen der Packungsbeilage der Ribavirinpräparate angepasst (für alle Zentren sowie nochmal spezifisch für Frankreich)

		• Erweiterung der Blutprobenentnahme um eine Probe zur Ermittlung von Sicherheitsparametern an Tag 8 • Es wurden nicht mehr sämtliche UEs bis zu Woche 24 nach letzter Studienmedikation berichtet, sondern lediglich bis einschließlich 4 Wochen nach letzter Studienmedikation. Danach bis Woche 24 wurden lediglich SUE sowie UE ab Grad 3 mit mindestens „möglichem“ Kausalzusammenhang zur Studienmedikation berichtet. Die Begleitmedikation wurde ebenfalls nur noch bis Woche 4 (anstelle Woche 24) nach letzter Studienmedikation erfasst. • Im Verlauf der Studie wurde der HCV-RNA-Status nicht mehr alle 12 Wochen (bis Woche 72) nach letzter Studienmedikation erfasst, sondern diese Langzeitergebnisse wurden später im Rahmen einer weiteren Studie (VX08-950- 112) erhoben. • Nutzen-/Risiko-Review fand nicht, wie geplant, durch ein unabhängiges internes Safety- Review-Board von Tibotec (Sponsor), sondern durch das klinische Entwicklungsteam von Telaprevir evaluiert.
4	Probanden / Patienten	Erwachsene, therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C des Genotyps 1.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1 • Zirrhose-Status: Patienten ohne Zirrhose. • Vorbehandlung: therapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Kontraindikation gegen PEG- oder RBV-Behandlung. • Bestehende Hepatitis B oder HIV Infektion • Diagnose oder Hinweise einer Zirrhose • Diagnose oder Verdacht auf ein hepatozelluläres Karzinom • Vorangegangene oder derzeitige klinische hepatische Dekompensation • Vorangegangene oder derzeitige klinische Zustände, Erkrankungen oder Medikationen, die zum Studienausschluss führen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	30 Zentren in Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Niederlande
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	In allen 4 Studienarmen erhielten die Patienten Telaprevir (in 2 verschiedenen Dosierungsschemata) über 12 Wochen sowie eine Standardtherapie aus entweder Peginterferon-alfa 2a+RBV (Copegus) oder Peginterferon-alfa 2b+RBV (Rebetol), und zwar in folgender Kombination: Gruppe 1: Telaprevir 750mg q8h p.o.in Woche 1-12 + (Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c. + Ribavirin (Copegus))

		1000-1200mg q12h p.o. (körpergewichts- abhängig) in Woche 1-24/48) Gruppe 2: Telaprevir 750mg q8h p.o.in Woche 1-12, + (Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche s.c. + Ribavirin (Rebetol) 800-1200mg q12h p.o. (körpergewichts- abhängig) in Woche 1-24/48) Gruppe 3: Telaprevir 1125mg q12h p.o.in Woche 1-12, + (Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c., + Ribavirin (Copegus) 1000-1200mg q12h p.o. (körpergewichts- abhängig) in Woche 1-24/48) Gruppe 4: Telaprevir 1125mg q12h p.o.in Woche 1-12 + (Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche s.c. + Ribavirin (Rebetol) 800-1200mg q12h p.o. (körpergewichts- abhängig) in Woche 1-24/48) Körpergewichtsabhängige Dosierung von RBV: Copegus: 1.000mg <75kg KG; 1.200mg ≥75kg KG Rebetol: 800mg <65 kg KG; 1.000mg ≥65-≤85kg KG; 1.200mg ≥85kg KG Die Behandlung mit Standardtherapie Peginterferon-alfa+Ribavirin erfolgte bis Woche 24 bei allen Patienten mit RVR und ohne nachweisbare HCV-RNA bis Woche 20. Eine Fortsetzung bis 48 Wochen erfolgte bei Patienten ohne RVR, wenn keine nachweisbare HCV- RNA ab einem beliebigen Messzeitpunkt nach Woche 4 und bis Woche 20.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Es handelt sich um eine exploratorische Studie: Testung vordefinierter Hypothesen. Aus diesem Grund gibt es auch keine Einteilung in primäre und sekundäre Zielkriterien. <u>Zielgrößen zur Wirksamkeit:</u> • Antivirale Aktivität: Messung und Darstellung von Plasma-HCV-RNA zu allen Studienvisiten • SVR24: Anteil Patienten mit nicht detektierbarer Plasma HCV-RNA (Grenze: 25 IU/mL) am Ende der Behandlung (EOT) bis einschließlich 24 Wochen nach beendeter Behandlung • Relapsrate: Anteil Patienten mit detektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende, nachdem keine HCV-RNA bei Therapieende nachweisbar war; • Virusdurchbruch: a) ein HCV RNA Anstieg um >1 log₁₀ während der Behandlung im Vergleich zum niedrigsten aufgenommenen, bestätigten Wert während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) oder b) HCV RNA Level von >100 IU/mL während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) bei einem Teilnehmer, der vorher keine detektierbare HCV RNA hatte. • Virussequenzierung: anhand der Baseline-Proben sowie bei Virusdurchbruch

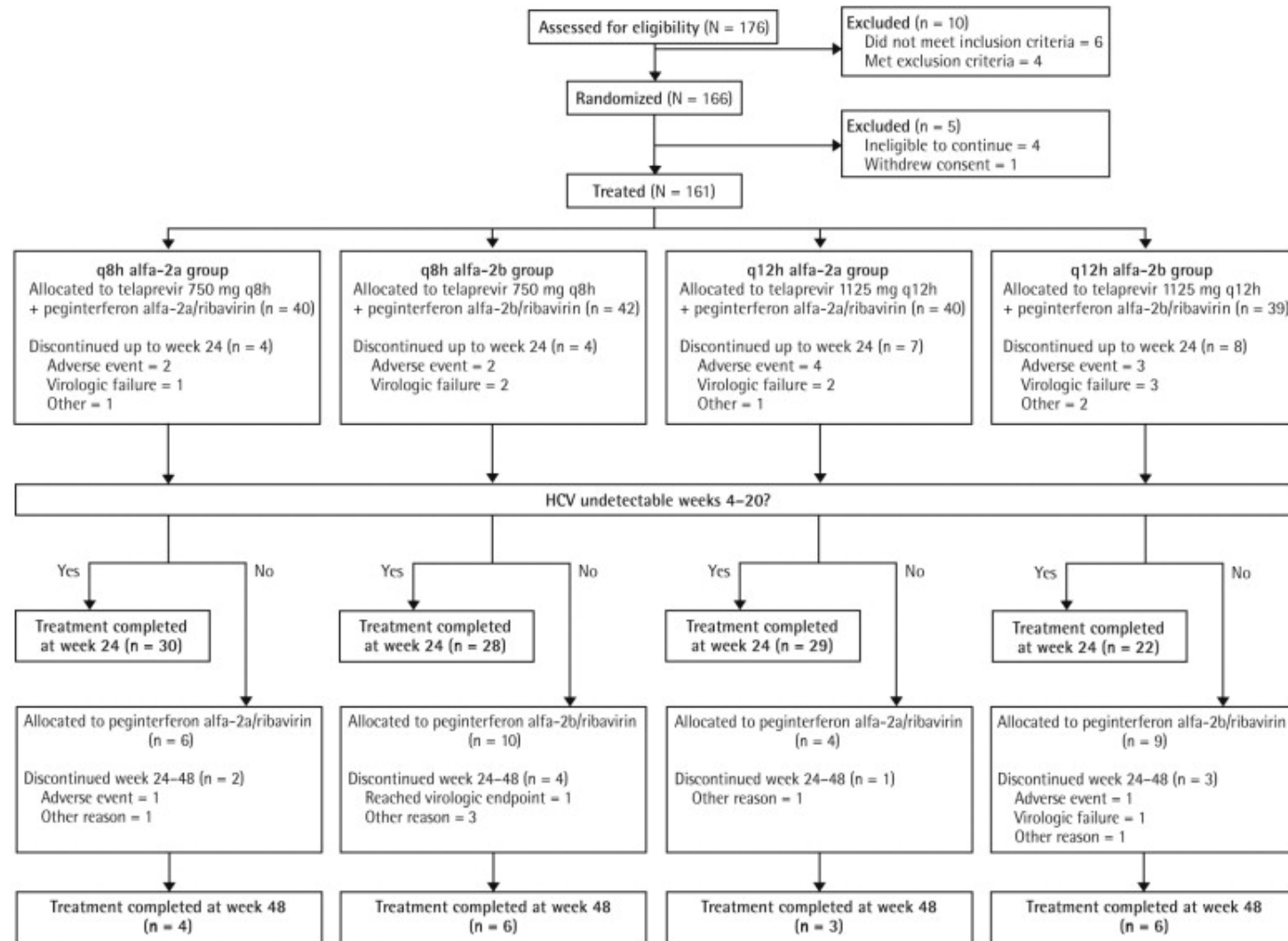
		<u>Zielkriterien zur Sicherheit:</u> • Physische Untersuchungen einschließlich Augenuntersuchung, Vitalzeichen • Erfassung aller unerwünschten Ereignisse bis einschließlich Woche 4 nach letzter Studienmedikation, mögliche studienbezogene SUE sowie UE ab Grad 3 bis Studienende • Erhebung serochemischer und haematologischer Parameter sowie Urinanalyse an allen Studienvisiten • 12-Kanal Elektrokardiogramm zu Screening, Baseline Woche 2 der Behandlungszeit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden nach Studienbeginn keine Änderungen an den Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Da es sich nicht um eine Studie mit Hypothesentestung handelt, wurde eine formale Fallzahlschätzung vor Beginn der Studie nicht vorgenommen. Eine Interimsanalyse am Ende der Telaprevir-Behandlung (Woche 12) ergab, dass der größte Zugewinn im Hinblick auf die Genauigkeit des Parameters „Responserate“ bei einer Steigerung der Fallzahl von 20 auf 30 Teilnehmer je Behandlungsgruppe bestand. Bei einer Gruppengröße über 40 kam es zu keiner nennenswerten Verkleinerung der Konfidenzintervalle mehr, jedoch wurde diese Größe gleichzeitig als hinreichend betrachtet, um UE mit einer Inzidenz von 1% mit 33%iger Wahrscheinlichkeit und einer Inzidenz von 2% bzw. 5% mit einer Wahrscheinlichkeit von 55% bzw. 87% zu erkennen. Daher wurde die Gruppengröße auf 40 Patienten je Arm (insgesamt 160) festgelegt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse fand in Woche 12, nach Ende der Behandlung mit Telaprevir statt. Die Ergebnisse dienten der Festlegung der endgültigen Gruppengröße, nicht jedoch als Kriterium für einen Studienabbruch. Es wurde daher keine Korrektur auf multiples Testen vorgenommen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Erzeugung von 6 Randomisierungslisten ohne nähere Angaben zur Methodik
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Permutierte Blocks, Stratifizierung in 6 Strata nach HCV-Genotyp (1a, 1b, unbekannt) und HCV-RNA-Level ($>/\leq 800.000$ IU/mL)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung ohne nähere Angaben zur Methodik, keine Angaben zur Methode der Zuordnungsverbergung.
10	Randomisierung, Durchführung	Keine Angaben.

	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine offene Studie, es fand keine Verblindung statt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Ausgewertet wurden alle Patienten, die mindestens eine Medikationsdosierung erhielten (full analysis set, FA). Es wurden keine per-Protocol-Analyse. Interimsanalyse am Ende der Telaprevir-Behandlung (Woche 12), ohne Einfluss auf weitere Studienfortführung Finale Auswertung 24 Wochen nach letzter Studienmedikation des letzten Patienten. <u>Basisvariablen:</u> Deskriptive Auswertung aller demografischen und Baselinevariablen nach Behandlungsarmen. <u>Wirksamkeit:</u> • Explorative Auswertungen jeweils je Behandlungsarm: • Log10 HCV-RNA-Werte und Veränderungen gegenüber Baseline • Anteile von Patienten mit viraler Response zu jedem Messzeitpunkt sowie Zeit bis zum Erreichen der viralen Response für jeden Patienten • Anteile von Patienten mit Virusdurchbruch je Messzeitpunkt • Anteile von Patienten mit partieller Response (definiert als Abfall der HCV-RNA um mindestens 2 log) • Frühe virale Kinetik (epsilon) und Veränderung der HCV-RNA gegenüber Baseline zu jedem Messzeitpunkt • Anteile von Patienten mit SVR24 (kein HCV- RNA-Nachweis an Behandlungsende bis 24 Wochen nach Behandlungsende) • Anteile von Patienten mit Relaps zu jedem Messzeitpunkt Für alle antiviralen parameter erfolgte die Ermittlung exakter zweiseitiger binomialer Konfidenzintervalle (95%) für jede

		Behandlungsgruppe. Unteres Limit für die Bestimmung der HCV-RNA aus Plasma war 25 IU/ml. <u>Sicherheit:</u> Gruppierung der UE/SUE anhand von MedDRA PT/SOC, Einstufung der UE/SUE nach Schweregrad und Kausalzusammenhang, Zusammenfassung aller UEs je Behandlungsgruppe, Darstellung Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens 1 UE, Darstellung Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens 1 SUE, Anzahl/Anteil Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten. Außerdem weitere virologische und pharmakokinetische Analysen (ohne Relevanz für dieses Dossier)																																								
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Wirksamkeit:</u> Zusätzlich gepoolte Auswertungen nach Telaprevir-Dosierungsschemata (2x1125 bzw. 3x750 mg/d) sowie nach Art der Standardtherapie (Peg-IFN alfa-2a + Copegus® bzw. Peg-IFN alfa-2b + Rebetol®). <u>Sicherheit:</u> Verwendung der definierten speziellen Suchkategorien (SSCs) für „Rash“, „Pruritus“ und anorektale UEs																																								
Resultate																																										
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																																									
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<table><tr><td>Gruppe</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>Randomisiert:</td><td>41</td><td>42</td><td>42</td><td>41</td></tr><tr><td>Behandlung erhalten:</td><td>40</td><td>42</td><td>40</td><td>39</td></tr><tr><td>Für primären Endpunkt berücksichtigt:</td><td>40</td><td>42</td><td>40</td><td>39</td></tr></table>	Gruppe	1	2	3	4	Randomisiert:	41	42	42	41	Behandlung erhalten:	40	42	40	39	Für primären Endpunkt berücksichtigt:	40	42	40	39																				
Gruppe	1	2	3	4																																						
Randomisiert:	41	42	42	41																																						
Behandlung erhalten:	40	42	40	39																																						
Für primären Endpunkt berücksichtigt:	40	42	40	39																																						
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table><tr><td>Gruppe</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>Randomisiert, aber keine Behandlung erhalten</td><td>1</td><td>0</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:</td><td>6</td><td>10</td><td>9</td><td>13</td></tr><tr><td>- UE:</td><td>3</td><td>2</td><td>4</td><td>4</td></tr><tr><td>- Lost to Follow up:</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>- Widerruf Consent:</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>- Investigator-Entscheidung:</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>- Non-Compliance:</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>2</td></tr></table>	Gruppe	1	2	3	4	Randomisiert, aber keine Behandlung erhalten	1	0	2	2	Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:	6	10	9	13	- UE:	3	2	4	4	- Lost to Follow up:	0	0	1	1	- Widerruf Consent:	1	2	1	1	- Investigator-Entscheidung:	0	0	0	1	- Non-Compliance:	1	3	1	2
Gruppe	1	2	3	4																																						
Randomisiert, aber keine Behandlung erhalten	1	0	2	2																																						
Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:	6	10	9	13																																						
- UE:	3	2	4	4																																						
- Lost to Follow up:	0	0	1	1																																						
- Widerruf Consent:	1	2	1	1																																						
- Investigator-Entscheidung:	0	0	0	1																																						
- Non-Compliance:	1	3	1	2																																						

		- Andere Gründe	1	3	2	4
14	Aufnahme / Rekrutierung					
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 30.10.2007 Studienende: 20.08.2009				
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.				
a: nach CONSORT 2010. b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidität, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. PEG: pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, eRVR: erweiterte virologische Ansprechrates, RNA: Ribonukleinsäure, UE: unerwünschtes Ereignis, BMI: Body Mass Index, IWRS: interaktives Web Response System, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.						

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



CONSORT Flow Chart – Studie Marcellin 2011

Tabelle 5-22 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OPTIMIZE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Telaprevir bei zweimal täglicher Verabreichung versus der Gabe alle 8 Stunden jeweils in Kombination mit Peg-IFN-alfa-2a und Ribavirin bei therapie-naïven Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1. Primäres Ziel war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Telaprevir zweimal täglich versus der Gabe alle 8 Stunden hinsichtlich SVR12 (sustained virological response 12 Wochen nach Therapieende), definiert auf Basis der Vorgabe von -11% als untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls der Differenz zwischen den Gruppen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte (Verhältnis 1:1), offene, parallele, multizentrische Studie der Phase 3
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> – Männer und Frauen ≥ 18 Jahre – Chronische Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 mit HCV-RNA > 1.000 IU/mL – keine vorherige Therapie gegen Hepatitis C – Leberbiopsie innerhalb der letzten 2 Jahre vor dem Screening oder Zustimmung zu einer Biopsie innerhalb der Screeningperiode – Bei Studienteilnehmern mit Zirrhose Serumspiegel von Alphafetoprotein (AFP) ≤ 50 ng/mL. Sofern AFP > 50 ng/mL ist, muss innerhalb der Screeningperiode die Abwesenheit eines hepatozellulären Karzinoms durch eine Ultraschalluntersuchung nachgewiesen werden. – Einhalten von empfängnisverhütenden Maßnahmen <u>Ausschlusskriterien:</u> – Infektion oder Koinfektion mit HCV eines anderen Genotyps als Genotyp 1 oder Infektion mit mehr als einem Genotyp-Subtyp. – Bestehende psychiatrische Vorerkrankungen – Vorgeschichte einer dekompensierten Lebererkrankung oder Anzeichen einer signifikanten Lebererkrankung zusätzlich zur Hepatitis C – Koinfektion mit HIV oder Hepatitis B

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		– Vorliegen oder Vorgeschichte einer malignen Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre (mit Ausnahme eines therapierten Basalzellkarzinoms)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienzentren in USA, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Frankreich, Deutschland, Irland, Mexiko, Polen, Spanien, Schweden, Großbritannien. Als Sponsor und unter Mitarbeit von: Janssen Infectious Diseases BVBA Vertex Pharmaceuticals Incorporated
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>TELq8h/PEG2a/RBV 12W</u> Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir: 750 mg alle 8 Stunden oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Patienten mit HCV-RNA < 25 IU/mL in Woche 4 erhielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen. Patienten mit HCV-RNA > 25 IU/mL in Woche 4 erhielten PEG/RBV für weitere 36 Wochen. <u>TELbid/PEG2a/RBV 12W</u> Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir: 1125 mg zweimal täglich (alle 10-14 Stunden) oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Patienten mit HCV-RNA < 25 IU/mL in Woche 4 erhielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen. Patienten mit HCV-RNA > 25 IU/mL in Woche 4 erhielten PEG/RBV für weitere 36 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> – Prozentsatz der Patienten mit SVR12 (Sustained Virologic Response 12 Wochen nach Therapieende); SVR-Definition HCV-RNA < 25 IU/mL <u>Sekundäre Endpunkte:</u> – Prozentsatz der Patienten mit SVR24 (Sustained Virologic Response 24 Wochen nach Therapieende); SVR-Definition HCV-RNA < 25 IU/mL – Prozentsatz der Patienten mit SVR72 (Sustained Virologic Response 72 Wochen nach Therapieende); SVR-Definition HCV-RNA < 25 IU/mL – Prozentsatz der Patienten mit HCV-RNA < 25 IU/ml zu den Zeitpunkten Baseline, Woche 4 und Woche 4+12 – Prozentsatz der Patienten mit On-treatment Virologic Failure, das einen permanenten Abbruch der Therapie erforderte, zu den Zeitpunkten Woche 4, 12, 24, 32, 40; Regeln für den Therapiestopp: HCV-RNA in Woche 4 >1000 IU/mL, in Woche 12, 24, 32 und Woche 40 ≥ 25 IU/mL. – Prozentsatz der Patienten mit einem Relaps während der

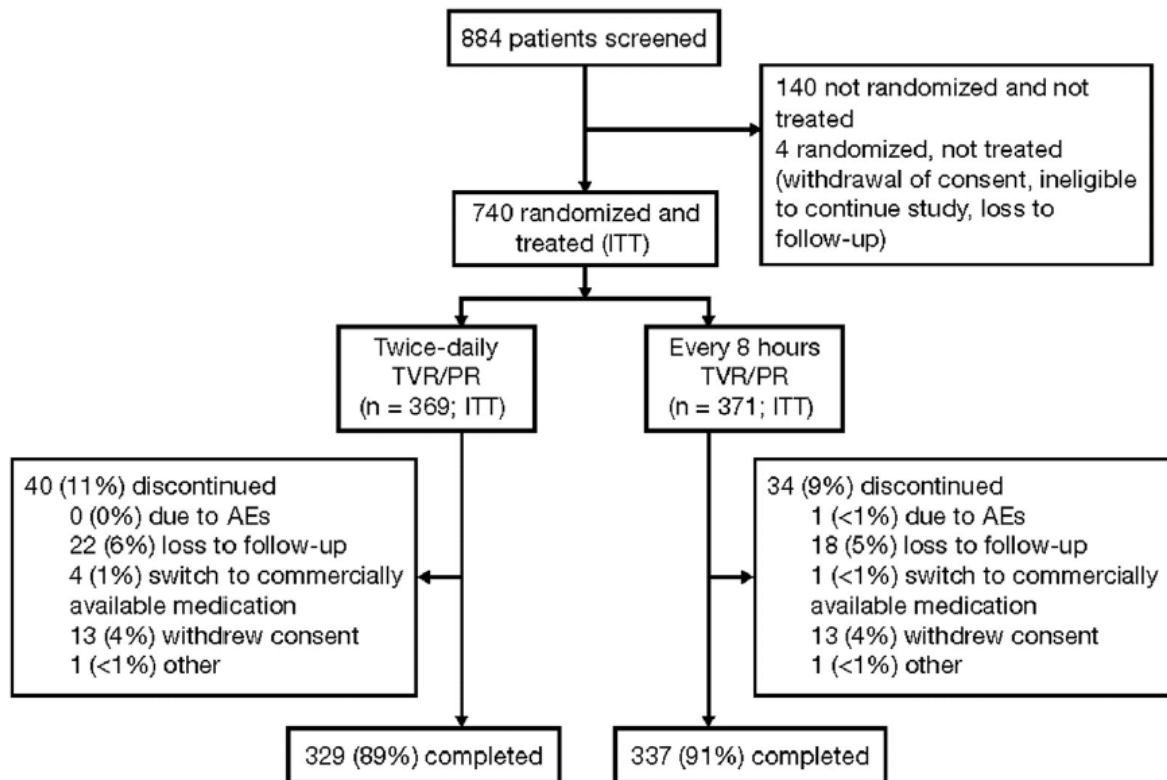
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Follow-up-Periode bis 24 Wochen nach Therapieende; Definition eines Relaps: detektierbare HCV-RNA während der Follow-up-Periode nachdem vorher bei Therapieende der HCV-RNA-Spiegel <25 IU/mL lag – Prozentsatz der Patienten mit SVR12 für jeden IL28B-Genotyp getrennt
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 704 Patienten, 352 in jeder Behandlungsgruppe, wird als ausreichend betrachtet, um die Nicht-Unterlegenheit der zweimal täglichen Gabe von TVR zu zeigen. Unter der Annahme einer erwarteten SVR-Rate von 72% in jeder Gruppe und einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von -11% bietet diese Fallzahl eine Power von 90% für die Ablehnung der Unterlegenheitshypothese.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden im Verhältnis (1:1) randomisiert und erhielten entsprechend TVR zweimal täglich oder alle 8 Stunden. Die Randomisierung wurde unter Einsatz eines Programmes zentral Computer-generiert durchgeführt, welches unter der Kontrolle des Sponsors vor der Studiendurchführung erstellt wurde. Ein interaktives Telefon- oder Internetsystem vergab eindeutige Codes, die die Behandlungszuteilung und das passende Studienmedikations-Kit festlegten.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung der Patienten war nach Leberfibrosestadium und IL28B rs12979860-Genotyp CC, CT oder TT stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden im Verhältnis (1:1) randomisiert und erhielten entsprechend TVR zweimal täglich oder alle 8 Stunden. Die Randomisierung wurde unter Einsatz eines Programmes zentral Computer-generiert durchgeführt, welches unter der Kontrolle des Sponsors vor der Studiendurchführung erstellt wurde. Ein interaktives Telefon- oder Internetsystem vergab eindeutige Codes, die die Behandlungszuteilung und das passende Studienmedikations-Kit festlegten. Es war eine Open-Label-Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben

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?	Es war eine Open-Label-Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	-
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Beurteilung der Nicht-Unterlegenheit wurde unter Anwendung einer logistischen Regressionsanalyse mit Berücksichtigung des IL28B-Genotyps, des Baseline-Leberfibrosestadiums und ihrer Interaktion sowie des Baseline-HCV-RNA-Spiegels als Covariablen durchgeführt. Nicht-Unterlegenheit wurde angenommen, wenn die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls der Differenz zwischen den Gruppen mit TVR zweimal täglich und der Gabe alle 8 Stunden größer als -11% war. Die Grenze für die Nicht-Unterlegenheit wurde aufgrund verfügbarer Daten aus Metaanalysen vorausberechnet. Die Festsetzung beruht sowohl auf statistischen als auch auf klinischen Überlegungen und folgt der von Zulassungsbehörden empfohlenen Standardmethodik. Die gepoolte SVR-Rate bei Gabe von TVR alle 8 Stunden plus PEG-IFN und RBV aus 3 vorherigen randomisierten, placebokontrollierten Phase 2 und 3 Studie lag bei 72% und die overall Effektgröße versus Placebo war 28% mit einer unteren Grenze des 95%-Konfidenzintervalls von 23%. Für eine konservative Schätzung wurde die untere Grenze des Konfidenzintervalls eingesetzt und die Grenze weiter herabgesetzt, um einer möglichen Effektminderung in der Studie Rechnung zu tragen. Nur die Hälfte der statistischen Spannbreite wurde in der konservativen klinischen Beurteilung beibehalten, indem die klinische Grenze auf 11,5% und die Nicht-Unterlegenheitsgrenze final auf 11% festgesetzt wurde. Die Analyse der Daten des virologischen Ansprechens wurde ohne Imputationsverfahren ("observed" Analyses) und unter Anwendung einer noncompleter equals failure (NC = F) Imputationsmethode vorgenommen. Fehlende Zwischenwerte wurden als „response“ gewertet, sofern für die direkt davor und danach liegenden Visits eine Response dokumentiert war, anderenfalls als „no response“. Wenn die Studienmedikation vorzeitig wegen virologischem Versagen abgesetzt wurde, wurde „no response“ eingesetzt. Wenn die Studienmedikation aus anderen Gründen vorzeitig abgesetzt wurde, wurden die fehlenden Daten als "missing for another reason." markiert. Für fehlende Bestimmungen der HCV-RNA-Spiegel zum Zeitpunkt SVR12 wurde kein Imputationsverfahren verwendet, sondern als Therapieversagen (no SVR) gewertet. Zusätzliche Sensitivitätsanalysen wurden zum Vergleich virologischer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ansprechraten durchgeführt. Die Safety-Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Die Sicherheitsdaten wurden sowohl bezogen auf die Behandlungsphase mit TVR zusammengefasst (Zeitraum zwischen erster Einnahme der Studienmedikation bis zu 1 Tag nach letzter Einnahme von TVR) als auch bezogen auf die gesamte Behandlungsphase (Zeitraum zwischen erster Einnahme der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) <u>Randomisiert:</u> Zweimal täglich TVR/PR (n = 369) Alle 8 Stunden TVR/PR (n = 371) b) <u>Intervention erhalten:</u> Zweimal täglich TVR/PR (n = 369) Alle 8 Stunden TVR/PR (n = 371) c) <u>Analyse (ITT-Population):</u> Zweimal täglich TVR/PR (n = 369) Alle 8 Stunden TVR/PR (n = 371)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Studie vorzeitig abgebrochen:</u> Zweimal täglich TVR/PR (n = 40) aufgrund von: – UE (n = 0) – Lost to Follow-up (n = 22) – Wechsel auf verfügbare Therapiealternativen (n = 4) – Einwilligung zurückgezogen (n = 13) – Andere Gründe (n = 1) Alle 8 Stunden TVR/PR (n = 34) aufgrund von: – UE (n = 1) – Lost to Follow-up (n = 18) – Wechsel auf verfügbare Therapiealternativen (n = 1) – Einwilligung zurückgezogen (n = 13) – Andere Gründe (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	15.November 2010 – 28.November 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Ende wie geplant.
a: nach CONSORT 2010.		

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



CONSORT Flow-Chart – Studie OPTIMIZE

Tabelle 5-23 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROPEL

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Triple-Therapie aus Mericitabin in Kombination mit der Standardtherapie aus pegyliertem Interferon alpha 2a und Ribavirin über 8 und 12 Wochen bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1 oder 4. Es wurde keine statistische Hypothese überprüft.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele, multizentrische Studie der Phase IIb. Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1 zu einer der vier Behandlungsarme oder der Plazebogruppe.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1 oder 4, mit oder ohne Zirrhose.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1 oder 4 • Zirrhose-Status: Patienten mit oder ohne Zirrhose. Bei Patienten mit Zirrhose war durch eine bildgebende Untersuchung der Leber ein hepatozelluläres Karzinom auszuschließen. • Viruslast: HCV RNA ≥ 50.000 IU/mL • Vorbehandlung: therapienaive Patienten • BMI ≥ 18 kg/m² <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Hepatitis A oder B Infektion • Bestehende oder vorangegangene andere Erkrankung, die mit einer chronischen Lebererkrankung assoziiert ist • Bestehende oder vorangegangene dekompensierte Lebererkrankung • Vorangegangene Nierenerkrankung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	65 Studienzentren in USA, Australien, Kanada, Österreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, UK
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Tripletherapie aus Mericitabin und RBV+PEG2a für 8 bzw. 12 Wochen und einer anschließenden Response-gesteuerten Weiterbehandlung (entsprechend eRVR, definiert als undetektierbare HCV RNA von Woche 4 bis Wochen 22) mit der Standardtherapie RBV+PEG2a.

		Gruppe A: Mericitabin 500mg + RBV/PEG2a 12 Wochen, dann - RBV/PEG2a 12 Wochen Patienten mit eRVR - RBV/PEG2a 24 Wochen Patienten ohne eRVR Gruppe B: Mericitabin 500mg + RBV/PEG2a 12 Wochen, dann - RBV/PEG2a 12 Wochen Patienten mit eRVR - RBV/PEG2a 24 Wochen Patienten ohne eRVR Gruppe C: Mericitabin 1000mg + RBV/PEG2a 8 Wochen, dann - RBV/PEG2a 16 Wochen Patienten mit eRVR - RBV/PEG2a 28 Wochen Patienten ohne eRVR Gruppe D: Mericitabin 1000mg + RBV/PEG2a 12 Wochen, dann - RBV/PEG2a 24 Wochen Patienten mit eRVR Gruppe E: Plazebo + RBV/PEG2a 12 Wochen, dann - RBV/PEG2a 24 Wochen Patienten mit eRVR <u>Mericitabin:</u> täglich orale Einnahme von 500 – 1000 mg verteilt auf 2 Dosen <u>Ribavirin:</u> täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: • 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten <75 kg Körpergewicht • 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten >75 kg Körpergewicht. <u>Pegyliertes Interferon alpha 2a:</u> 180µg pro Woche als subkutane Injektion <u>Plazebo:</u> Identisch aussehende Plazebo-Präparate für Mericitabin wurden in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium SVR24:</u> Anteil der Patienten mit dauerhaften virologischem Ansprechen 24 Wochen nach Therapieabschluss (SVR24), definiert als HCV RNA < LLOQ <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit HCV RNA < LLOQ bei jeder Studienvisite inklusive Therapieende, SVR4 und SVR12 - Anteil der Patienten mit Relapse, die bei Therapieende HCV RNA < LLOQ hatten <u>Zielkriterien zur Sicherheit</u> Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE), klinische Laborwerte, Elektrokardiogramm sowie ophthalmologische Ereignisse. Die präklinische Studien ein Signal bei renalen Ereignissen zeigten, unterlag dieser Bereich im Fokus der Untersuchungen zur Sicherheit von Mericitabin.

6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine statistische Hypothese getestet, weshalb die Fallzahl pro Behandlungsgruppe nicht herangezogen wurde, um die Wahrscheinlichkeit eines Typ I Error zu kontrollieren oder eine statistische Power zu liefern.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Zwischenanalyse vorgesehen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Die Randomisierungssequenz wurde zentral durch den Sponsor generiert und in ein doppelblindes Label integriert.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	In der Reihenfolge ihres Studieneinschlusses wurden Patienten durch ein zentrales interaktives Voice Response System (IVRS) oder Web Response System (IWRS) randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung nach - geographischer Region
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet. Die Randomisierung wurde in einen doppelblindes Label integriert und an das Studienzentrum übermittelt. Die Randomisierungsliste war dem Studienzentrum oder den Monitoren nicht zugänglich. Patienten und Investigatoren waren bis zum 24 Wochen nach Ende der Behandlung verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungssequenz wurde zentral durch den Sponsor generiert und in ein doppelblindes Label integriert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblinde Studie, bei der nach Abschluss des Screenings a) die Patienten, b) Behandler und c) Beurteiler der Zielgrößen verblindet waren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Präparate von Mericitabin waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach demselben Dosierungsschema verabreicht.

12	Statistische Methoden																									
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für individuelle Patientenraten wurde das 95% KI mittels der Wilson Score Methode ohne Kontinuitäts-Korrektur kalkuliert. Virologische Ansprechraten und deren auf der Binominalverteilung basierendem 95% KI wurden für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst.																								
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> Es wurden Subgruppenanalysen für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte hinsichtlich des Fibrose Stadium der Patienten bei Studienbeginn durchgeführt. Eine <i>ad hoc</i> Analyse wurde bei Patienten durchgeführt, die an den Biomarkertests teilgenommen hatten: IL28B Genotyp (CC / nicht CC)																								
Resultate																										
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	.																								
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 621 Patienten gescreent, 424 Patienten wurden randomisiert. 197 Patienten wurden nicht randomisiert, weil sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten (n=160), ihre Einwilligung zurück zogen (n=30), verstarben (n=1) oder andere Gründe vorlagen (n=6), die zum Studienausschluss führten. Die Patienten wurden zu gleichen Teilen in die Behandlungsgruppen randomisiert. 408 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation und wurden für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt (Intent-to-treat Population). <table><tr><td></td><td>Randomisiert</td><td>Studienmedikation erhalten</td><td>Analyse des primären Endpunktes</td></tr><tr><td>Gruppe A</td><td>85</td><td>80</td><td>80</td></tr><tr><td>Gruppe B</td><td>84</td><td>81</td><td>81</td></tr><tr><td>Gruppe C</td><td>85</td><td>82</td><td>82</td></tr><tr><td>Gruppe D</td><td>85</td><td>81</td><td>81</td></tr><tr><td>Gruppe E</td><td>85</td><td>84</td><td>84</td></tr></table>		Randomisiert	Studienmedikation erhalten	Analyse des primären Endpunktes	Gruppe A	85	80	80	Gruppe B	84	81	81	Gruppe C	85	82	82	Gruppe D	85	81	81	Gruppe E	85	84	84
	Randomisiert	Studienmedikation erhalten	Analyse des primären Endpunktes																							
Gruppe A	85	80	80																							
Gruppe B	84	81	81																							
Gruppe C	85	82	82																							
Gruppe D	85	81	81																							
Gruppe E	85	84	84																							
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	139 Patienten verließen die Studie vorzeitig: <table><tr><td></td><td>Vorzeitiger Abbruch der Therapie</td><td>Unerwünschte Ereignisse</td><td>Mangelnde Wirksamkeit</td><td>Lost to follow up</td><td>Verweigerung der Therapie</td></tr><tr><td>Gruppe A</td><td>24</td><td>3</td><td>15</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>Gruppe B</td><td>24</td><td>2</td><td>21</td><td>1</td><td>0</td></tr></table>		Vorzeitiger Abbruch der Therapie	Unerwünschte Ereignisse	Mangelnde Wirksamkeit	Lost to follow up	Verweigerung der Therapie	Gruppe A	24	3	15	2	4	Gruppe B	24	2	21	1	0						
	Vorzeitiger Abbruch der Therapie	Unerwünschte Ereignisse	Mangelnde Wirksamkeit	Lost to follow up	Verweigerung der Therapie																					
Gruppe A	24	3	15	2	4																					
Gruppe B	24	2	21	1	0																					

		<table><tr><td>Gruppe C</td><td>24</td><td>2</td><td>18</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>Gruppe D</td><td>36</td><td>9</td><td>14</td><td>0</td><td>11*</td></tr><tr><td>Gruppe E</td><td>31</td><td>7</td><td>19</td><td>0</td><td>5</td></tr></table> *2 weitere Patienten gaben „andere Gründe“ für den Abbruch der Therapie an.	Gruppe C	24	2	18	2	2	Gruppe D	36	9	14	0	11*	Gruppe E	31	7	19	0	5
Gruppe C	24	2	18	2	2															
Gruppe D	36	9	14	0	11*															
Gruppe E	31	7	19	0	5															
14	Aufnahme / Rekrutierung																			
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: März 2009 Ausschluss letzter Patient: Juli 2011																		
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.																		

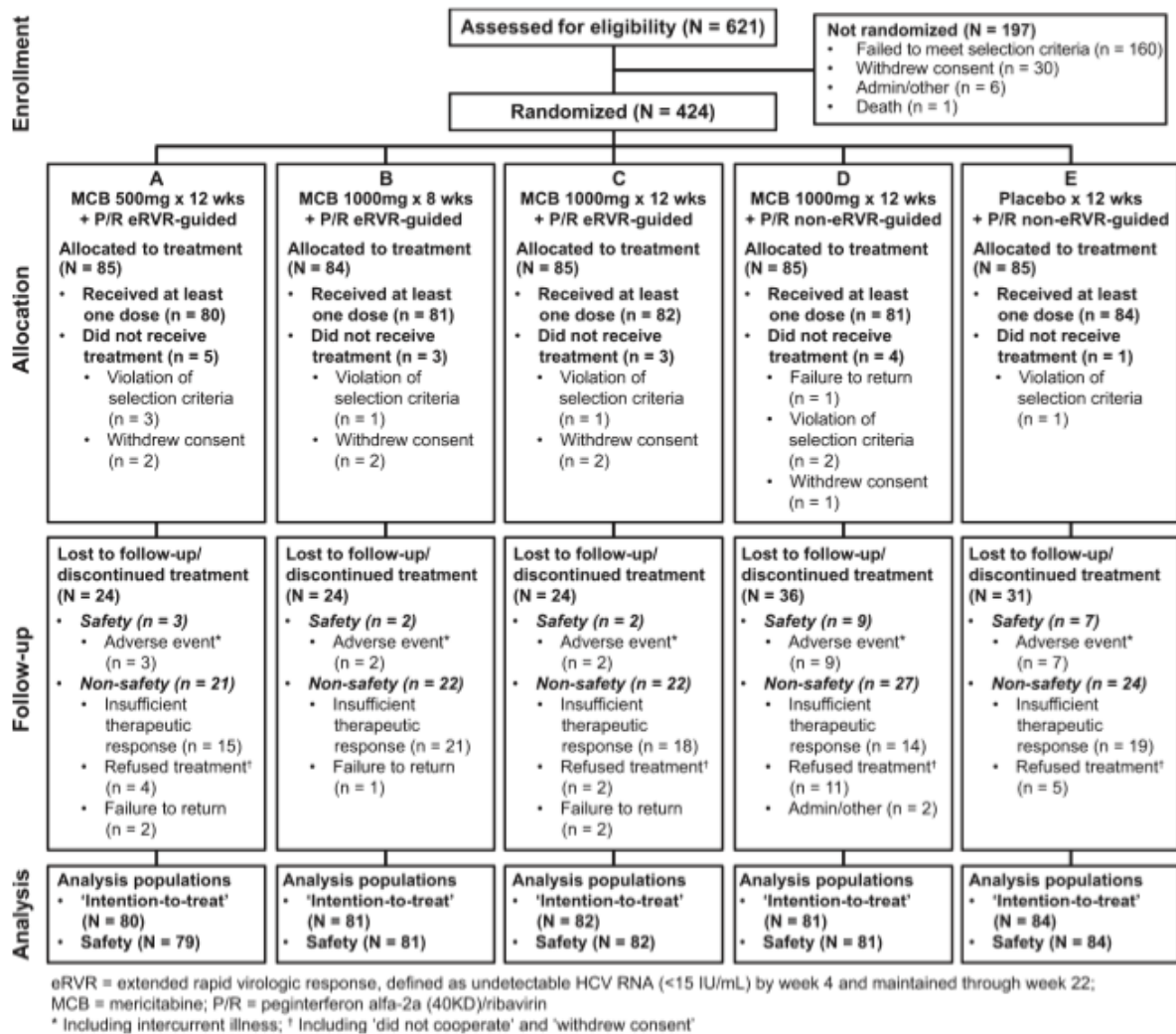
A: nach CONSORT 2010.

B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidität, etc.).

c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.

SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.

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



CONSORT Flow Chart – Studie PROPEL

Tabelle 5-24 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUEST-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	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 <u>Ausschlusskriterien:</u> 32. Befund einer Leberdekompensation 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,

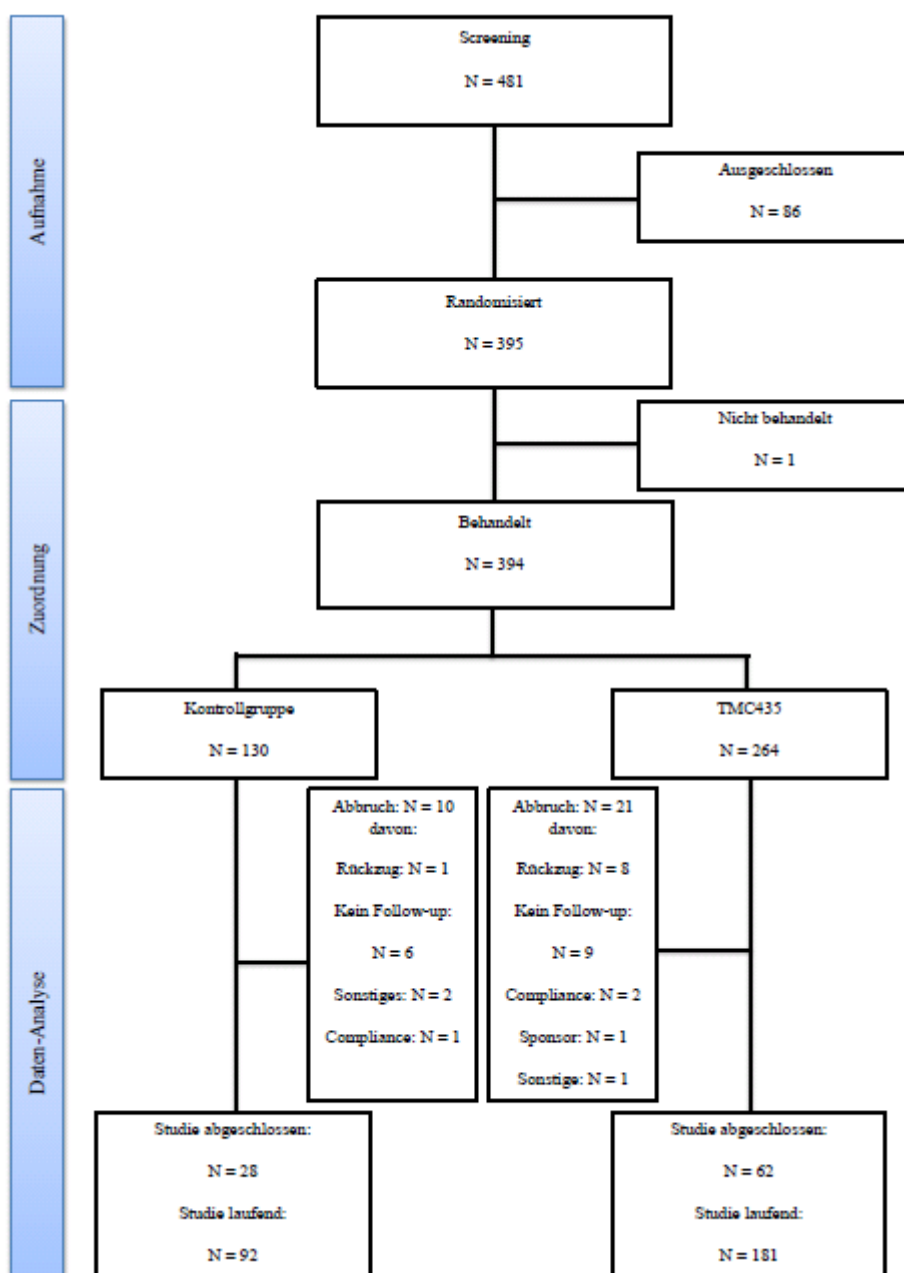
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bedeutende koronare Herzerkrankung, schlecht kontrollierter Diabetes, unbehandelte Schilddrüsenerkrankung, COPD, schwere Infektionen oder Hämoglobinopathie d. Autoimmun-bedingte Hepatitis oder andere Autoimmunerkrankungen, die durch PegIFN und RBV negativ 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 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Zielkriterien • Anzahl an Patienten, die bis 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 IL28B 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	Zentrale Randomisierung mit Hilfe einer computergenerierten Zuweisungssequenz.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Randomisierung mit Hilfe einer computergenerierten Zuweisungssequenz (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?	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 Intention-to-treat (ITT) Population Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Wirksamkeit Primärer Endpunkt: • 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 Sekundäre Endpunkte: 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 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%

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation								
		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	<table><tr><td>TMC435</td><td>Placebo</td></tr><tr><td>a) 264</td><td>130 +1(keine Angabe der Gruppe)</td></tr><tr><td>b) 264</td><td>130</td></tr><tr><td>c) 264</td><td>130</td></tr></table>	TMC435	Placebo	a) 264	130 +1(keine Angabe der Gruppe)	b) 264	130	c) 264	130
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 Studienbericht bezieht sich auf den Zeitraum von Studienbeginn bis 26. 10.2012								
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	January 2013								
a: nach CONSORT 2010.										

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



CONSORT Flow Chart – Studie QUEST-1

Tabelle 5-25 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUEST-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	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 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 $<90,000/\text{mm}^3$ b. Neutrophilenzahl $<1,500$ cells/mm^3 c. Hämoglobin $<12\text{g/dL}$ bei Frauen bzw. $<13\text{g/dL}$ bei Männern d. Kreatinin $>1,5$ mg/dL e. ALT und /oder AST $> 10\text{xULN}$

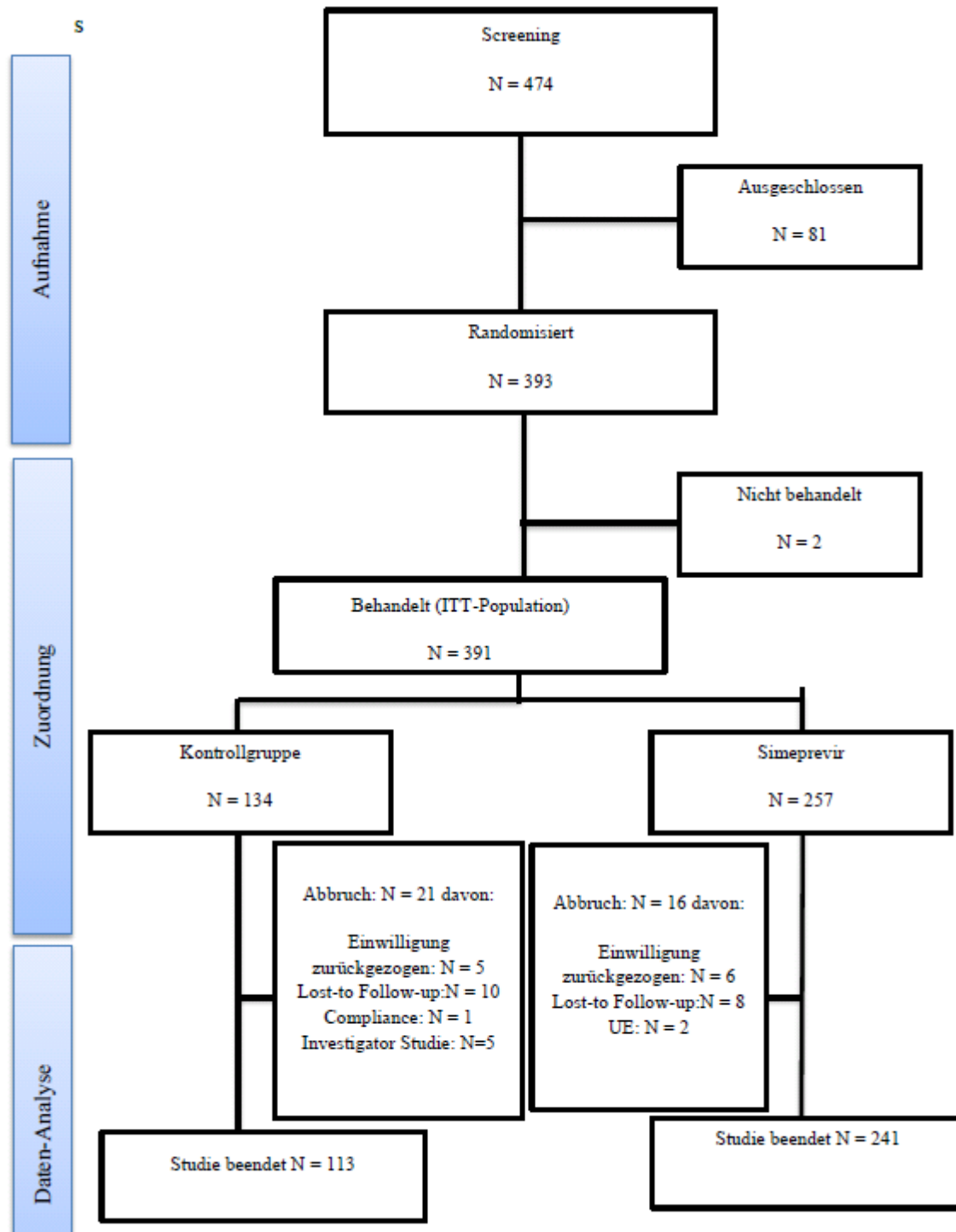
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		f. Serum-Bilirubin > 1,5xULN g. AFP >50ng/mL bei Patienten mit Zirrhose 54. Andere klinische Erkrankung oder klinischer Befund beim Screening, der Anamnese, der körperlichen Untersuchung oder den Labortests, die nach Meinung des Untersuchers nicht mit Studiensicherheit- 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 Woche 1 – 12: 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 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>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		PegIFN α -2a: Pegasys [®] 180 μ g einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus [®] 1,000 oder 1,200 mg/Tag oral zweimal täglich Oder: PegIFN α -2a: PegIntron [®] (Fertigspritzen nach Gewicht) RBV: Rebetol [®] 800-1,400 mg/Tag oral nach Gewicht
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 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 IL28B Genotyp
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Zentrale Randomisierung mittels Interactive voice response system (IVRS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	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 Intention-to-treat (ITT) Population Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Wirksamkeit Primärer Endpunkt: • 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 log10 HCV RNA Sekundäre Endpunkte: 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation								
		- 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	<table><tr><td>TMC435</td><td>Placebo</td></tr><tr><td>a) 257</td><td>134 +2(keine Angabe der Gruppe)</td></tr><tr><td>b) 257</td><td>134</td></tr><tr><td>c) 257</td><td>134</td></tr></table>	TMC435	Placebo	a) 257	134 +2(keine Angabe der Gruppe)	b) 257	134	c) 257	134
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 Studienbericht bezieht sich auf den Zeitraum von Studienbeginn bis 22. 10.2012								
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	February 2013								
a: nach CONSORT 2010.										

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



CONSORT Flow Chart – Studie QUEST-2

Tabelle 5-26 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REALIZE VX-950-TiDP24-C216

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel bestand darin, die überlegene Wirksamkeit von Telaprevir in Kombination mit Peg-IFN-alfa-2a und Ribavirin im Vergleich mit der Standardbehandlung in Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion Genotyp 1 zu zeigen, die bereits erfolglos mit Peg-IFN plus RBV vorbehandelt wurden. Dieses Ziel sollte für vorherige non-responder sowie vorherige relapser erreicht werden. Die Anteile der bereits vorbehandelten Patienten, bei denen in der Folgebehandlung eine Heilung (gemessen als nicht nachweisbare HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende; sustained virologic response, SVR) erreicht werden kann, sollen für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir mit/ohne verzögerten Therapiebeginn mit Telaprevir bestimmt werden. Die Wirkung wird innerhalb der Subgruppen der non-responder (null-responder und partial responder) bestimmt. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der (nicht) verzögerten Kombinationstherapie wird untersucht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblind, Plazebo-kontrolliert, randomisiert, Parallelgruppen-Design, 3 Studienarme, davon 2 mit Testintervention (Telaprevir, 12 Wochen) ohne/mit verzögertem Beginn nach 4 Wochen sowie der Begleitmedikation Peginterferon alfa-2a + Ribavirin für 48 Wochen. Studienteilnehmer sind prior relapser bzw. non-responder; Studiendauer in allen Armen: 48 Wochen + 24 Wochen Nachbeobachtung; Zuteilung: 2:2:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusätzlich zu den in den Studienberichten angegebenen Wirksamkeitsdaten wurden die für den Endpunkt SVR von der EMA neu berechnet, wie im Addendum des Moduls 2.7.3 der Zulassungsunterlagen zur klinischen Wirksamkeit dargestellt. Grund für die Neuberechnung war die Anwendung des Prinzips der fortgeführten Beobachtung des HCV RNA Wertes 12 Wochen nach beendeter Behandlung, wenn der Wert zum Zeitpunkt 24 Wochen nach beendeter Behandlung nicht bestimmt wurde, anstatt diesen Wert als nicht erreichten Endpunkt zu werten (Last observation carried forward). Weiterhin wurde das Detektionslimit <25IU/ml für die HCV RNA Bestimmung angewendet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Alter von 18-70 Jahren inclusive (gesichert) chronische HCV-Infektion, Genotyp 1 (gesichert) erfolglose Vorbehandlung mit Peginterferon und Ribavirin(PR): ☐ undetektierbare HCV-RNA am Ende einer vorherigen PR-Behandlung ohne erreichte SVR (Relapser); Voraussetzung: Einnahme mindestens 80% der dort vorgesehenen Peg-IFN/RBV Dosierungen, mindestens 12 Wochen zurückliegende letzte Dosierung mit PR vorm Screening Terimn ☐ nie undetektierbare HCV-RNA während oder am Ende einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		vorherigen PR-Behandlung (Non-Responder); Voraussetzung: Einnahme mindestens 80% der dort vorgesehenen Peg-IFN/RBV Dosierungen, mindestens 12 Wochen zurückliegende letzte Dosierung mit PR vorm Screening Termin ☐ keine Absenkung der HCV RNA um $<2\log_{10}$ in Woche 12 der vorhergehenden Therapie (Null-Responder) ☐ Absenkung der HCV RNA um $<2\log_{10}$ in Woche 12 der vorhergehenden Therapie ohne je erreichte nicht-detektierbare HCV RNA während der Behandlung (Partial Responder). mindestens 12 Wochen zurückliegende letzte Dosierung mit PR vorm Screening Termin guter allgemeiner Gesundheitszustand (neben der HCV Infektion) nach medizinischer Einschätzung des Investigators Laborwerte bei 2 Screening-Zeitpunkten in definiertem Rahmen (Neutrophilenzahl: $\geq 1200/\mu\text{l}$, Plättchenzahl $\geq 90.000/\mu\text{l}$, Hämoglobin im Normalbereich, keine Koinfektion mit HBV, HIV 1/2, keine weiteren auffälligen Blutwerte) keine Schwangerschaft, Anwendung schwangerschaftsverhütender Maßnahmen. Leberbiopsie in den 18 Monaten vor dem Screening Termin oder während der Screeningperiode mit verfügbarem Bericht Bei Zirrhose: Serum alpha-fetoprotein (AFP) und normal Abdomen-Ultraschall. ansonsten CT oder MRI Untersuchung zum Ausschluss eines hepatozellulären Karzinoms Limitierung der Teilnehmer in der Gruppe der Non-Responder auf max. 55% der Gesamt-Studienpopulation. Ausschlusskriterien: Non-Responder mit vorherigem Virusdurchbruch (undetektierbare HCV RNA mit nachfolgend wieder detektierbarer während der vorherigen Therapie) HCV Infektion mit mehr als einem Subtyp des Genotyp 1 Koinfektion mit mehreren HCV Genotypen. Vorheriger Therapieabbruch wegen Unverträglichkeit von PR definierte weitere Medikationen (28 Tage vor und während der Studie), insbesondere gegen Hepatitis C; definierte Kontraindikationen gegen Peginterferon alfa-2a oder Ribavirin dekompensierte Lebererkrankung, Ascites, hepatische Enzephalopathie, blutende Ösophagusvarizen, andere signifikante Lebererkrankung (HBV/HbsAg, Alkohol-bedingte Zirrhose, Autoimmunhepatitis, Hämochromatose, Wilsonsche Krankheit, Nichtalkoholische Fettleber (NASH), primäre biliäre Zirrhose u.a.); Diagnose oder Verdacht auf Hepatozelluläres Karzinom Erkrankung in der Anamnese mit potenziell verzerrendem Einfluss (Allergie gegen Arznei- oder Nahrungsmittel, Arthritis, Autoimmunerkrankung, Asthma, COPD, maligne Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre, Hämophilie, Augenerkrankungen, Schwangerschaftsabbruch, schwere Infektionen, Pankreatitis, Organtransplantation mit chronischer Immunsuppression, kardiovaskuläre oder neurologische Erkrankung, klinisch signifikante körperliche oder mentale Erkrankung, die die Compliance bei der Studiendurchführung beeinflussen kann u.a Alkohol- oder anderer Missbrauch innerhalb der letzten 24 Monate; Teilnahme an einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		klinischen Studie in den letzten 12 Wochen oder mehr als 2 in den letzten 12 Monaten: Überreaktion auf Tartrazin; Männer mit schwangeren Frauen Abnorme (Stufe 3) Leberwerte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienkoordination in Deutschland: Durchführung in 150 Zentren in 17 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: Woche 1-12: Telaprevir 750mg q8h p.o.(=T) + (Peginterferon alfa-2a 180µg/Woche s.c. + Ribavirin 1.000mg (<75kg KG) oder 1.200mg (≥ 75kg KG) q12h p.o.(=PR)); Woche 13-16: Plazebo + PR; Woche 17-48: PR Gruppe 2: Woche 1-4: Plazebo+PR; Woche 5-16: T+PR; Woche 17-48: PR Gruppe 3: Woche 1-16: Plazebo+PR; Woche 17-48: PR Behandlungsmodifikationen in Abhängigkeit von der Response: Gruppe 1 & 2: Virales Versagen/ virologic failure (HCV > 100 IU/mL) in Woche 4, 6, 8: Wenn dieses zutraf wurde die Behandlung mit Telaprevir abgebrochen, aber mit Peg-IFN-alfa-2a und RBV bis Woche 72 weiter behandelt. Gruppe 1-3: EVR Woche 12: Wenn das Kriterium (Sinken der HCV RNA von Studienbeginn bis Woche 12 um $\geq 2\text{-log}_{10}$) nicht zutraf, wurde die Behandlung mit allen Medikamenten abgebrochen, die Teilnehmer nahmen aber bis Woche 72 an allen notwendigen Follow-up Prozeduren teil. Alle Teilnehmer, die in Woche 28, 36 und 40 noch in Behandlung sind: bei detektierbarer HCV RNA wurde die Behandlung schnellstmöglich abgebrochen, die Teilnehmer nahmen aber bis Woche 72 an allen notwendigen Follow-up Prozeduren teil. Wenn kein Versagen eintrat, wurden die Behandlungsdauer und die Medikation wie geplant fortgeführt
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primär: Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach beendeter Behandlung (SVR24); Die Haupteffektivitätsvariable war der Patientenanteil mit SVR. Diese wurden als logistische Regression mit den Faktoren Behandlung, Rasse, Baseline-Körpergewicht und Baselinewert der HCV-RNA dargestellt. Sekundär: Unerwünschte Ereignisse (während der Behandlung mit Telaprevir/Plazebo; über die gesamte Behandlungsdauer hinweg (48 Wochen)) Relaps (Rückfall): ☐ Anteil der Patienten, die nach Ende der Behandlung keine nachweisbare HCV RNA hatten und bei denen innerhalb der Follow-up Periode (bis zu 72 Wochen) wieder HCV RNA nachweisbar war (relapse Week 72), ☐ Anteil der Patienten, die nach Ende der Behandlung keine nachweisbare HCV RNA hatten und bei denen während der Follow-up Periode (24 Wochen nach Ende der Behandlung) wieder HCV RNA nachweisbar war (Relapse actual) Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung (RVR); RVR-Kriterium: wenn von Behandlungswoche 4-10 (RVR) bzw.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		4-20 (EVR) keine HCV-RNA nachweisbar war Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 12 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung (eRVR) Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA 4 und 12 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung (eRVR); (EOT) Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA bei Behandlungsende (SVR12) Anteil Patienten mit undetektierbarer Plasma HCV-RNA nach Behandlungsende und 12 Wochen nach der letzten geplanten Dosierung Telaprevir-Abbruchregel (Gruppe 1 und 2): Anteil Patienten mit HCV-RNA >100 IU/ml 4, 6 oder 8 Wochen nach Beginn der Telaprevir Dosierung Virusdurchbruch: Anstieg der HCV RNA >1 log vergleichen mit dem niedrigsten jeweiligen HCV RNA Wert bzw. undetektierbarer HCV RNA oder ein Anstieg der HCV RNA um >100 IU/mL Sicherheit: Unabhängiges Data and Safety Monitoring Board (DSMB) zur Erhebung und Beurteilung aller Nebenwirkungen, Laborwerte und Wirksamkeitsdaten Nebenwirkungen wurden unabhängig von der vermuteten Ursache erhoben zu jedem Untersuchungstermin nach Tag 1 bis 4 Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation. Danach wurden nur schwere und besondere Nebenwirkungen erhoben. Management Plan bei auftretenden Hautausschlägen mit definierten symptomorientierten Prozeduren Patientenberichtete Endpunkte: Fragebögen (Total Fatigue Score aus der Fatigue Severity Scale (FSS), EQ-5D, work productivity Questionnaires) von Patienten selbst ausgefüllt: Baseline, Wochen 2 (nur FSS), 4, 12, 24 und 48 und bei vorzeitigem Behandlungsabbruch Nutzung der Gesundheitsversorgung: Bei jedem Erhebungszeitpunkt bis zum letzten Follow-up Termin wurde der Fragebogen erfasst. Erfassung PRO: Mitarbeiter des Zentrums achteten darauf, dass alle Fragen beantwortet wurden, die Daten wurden von geschultem Personal in ein electronic case report form (eCRF) mittels sicherer, validierter webbasierter electronic data capture (EDC) application und von einem zweiten Team auf Konsistenz kontrolliert. Der Sponsor hatte Zugriff auf alle Daten nach der Eingabe. Fehlende oder unplausible Daten wurden nicht hinterfragt und keine Datenbereinigung durchgeführt. Die Erhebung der Nebenwirkungen erfolgte hiervon unabhängig. Die Daten zur Nutzung der Gesundheitsversorgung wurden durch den Behandler in das eCRF eingegeben und vom Betreiber verifiziert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Relapser: Angenommene SVR-Rate von 55% in Gruppen 1 und 2 und 29%

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		in Gruppe 3, mit zweiseitigem kontinuierlich korrigierter X²-Test und 5% Signifikanzniveau (adjustiert für multiple Vergleiche von Gruppen 1 und 2 vs. 3) und 2:2:1 Randomisierung einer Gruppengröße von 140 bzw. 70 Teilnehmern ergab eine ca. 90%ige Ergebnissicherheit für statistisch signifikante Unterschiede. Non-responder: Angenommene SVR-Rate von 30% in Gruppen 1 und 2 und 8% in Gruppe 3, mit zweiseitigem kontinuierlich korrigierter X²-Test und 5% Signifikanzniveau (adjustiert für multiple Vergleiche von Gruppen 1 und 2 vs. 3) und 2:2:1 Randomisierung einer Gruppengröße von 120 bzw. 60 Teilnehmern ergab eine ca. 90%ige Ergebnissicherheit für statistisch signifikante Unterschiede. Bei Pooling der Gruppen 1 und 2 in der Gruppe der Null-Responder könnten 120 Telaprevir behandelte Teilnehmer mit 30 Placebo behandelten verglichen werden, was in einer mindestens 80%igen Power für statistisch signifikante Unterschiede bei angenommenen SVR-Raten von 4% bzw. 29% (25% Unterschied) in den Kontroll- und Interventionsarmen. Daraus folgt, dass 350 Relapser und 300 Non-Responder aus vorherigen Behandlungen (insgesamt 650 Teilnehmer) benötigt wurden Die 55% bzw. 30% Antwortraten waren konservative Schätzungen resultierend aus den Responseraten 12 Wochen nach Behandlungsende in Studie 106 mit weiterem Sicherheitsabstand für zusätzliche Einflussfaktoren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen sind nicht erfolgt. Kein Studienabbruch.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive voice response system (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung: die Patienten wurden im Verhältnis 2:2:1 auf die drei Gruppen randomisiert. Zentrales Randomisierungssystem mit vordefinierter Randomisierungsliste (zufällig permutierte Blöcke), zentrenübergreifende Stratifizierung nach HCV RNA-Wert bei Screening de(</≥800000 IU/mL) und vorheriges virologisches Ansprechen (prior relapser oder prior non-responder). Innerhalb der Non-responder wurde zusätzlich nach Null- und Teilrespondern stratifiziert (</≥2log10 Abfall der HCV RNA in Woche 12 in der vorherigen Studie)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	Randomisierungscodes: interactive voice response system (IVRS)/ interactive web response system (IWRS).

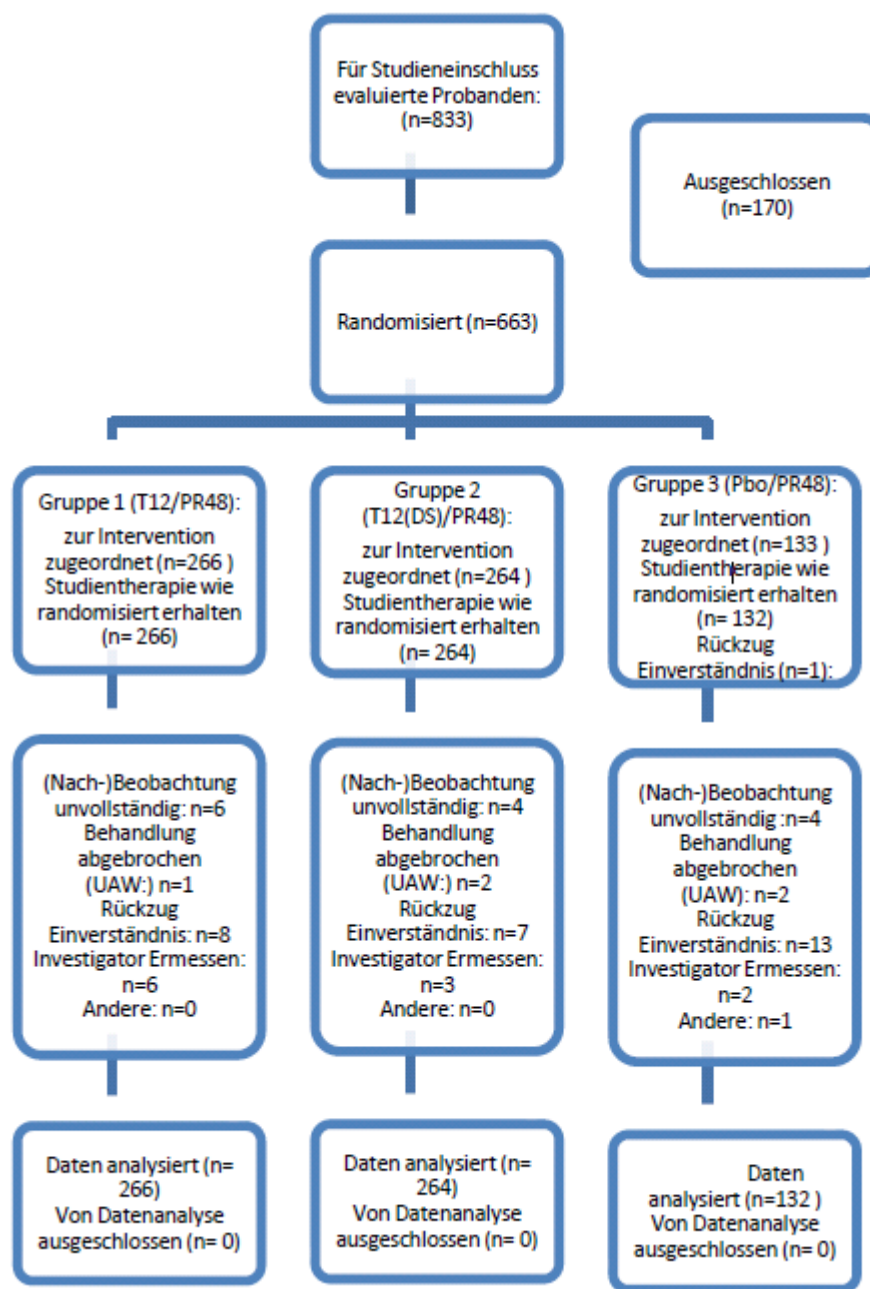
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierungscode: interactive voice response system (IVRS)/ interactive web
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?	Doppelblind für die Gruppenzugehörigkeit bis Woche 72: Teilnehmer, Investigatoren und Sponsor Geeignete Teilnehmer in Gruppe 3 wurden vor Woche 72 entblindet, um diesen die Teilnahme an einer anderen open-label-Studie zu ermöglichen. Verblindung bezüglich der Ergebnisse der HCV RNA Tests bis und einschließlich Woche 24. Bis Woche 24 Erhebung und Bewertung durch unabhängigen unverblindeten Reviewer. Monitoring zur Sicherheit, Laborparameter und des viralen Durchbruchs durch unabhängigen Reviewer (unabhängig von Sponsor, behandelnden und Teilnehmern, Data and Safety Monitoring Board, DSMB), Kommunikation an DCRI, medizinische Beobachter und Behandler. Entblindung wurde vorzeitig individuell durchgeführt, wenn für die Einschätzung einer Nebenwirkung erforderlich In einzelnen Notfällen konnte die individuelle Zuordnung aufgehoben werden, der Bruch des Codes und der Grund dafür wurde im electronic Case Report Form (eCRF) vermerkt, die Behandlung abgebrochen und das Follow up durchgeführt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Ausgewertet wurden alle Teilnehmer, die mindestens eine Dosierung erhielten (full analysis (FA) set). Zusätzlich als Sensitivitätsanalyse wurde die primäre Analyse auch im per protocol (PP) set durchgeführt. Die Resultate wurden für die 3 Populationen prior relapser, prior non-responder und Gesamtpopulation (FA set) durchgeführt, außerdem Subgruppenanalysen der Null- und Teilresponder. Die Resultate wurden als p-Werte für die Odds-Ratios für die Vergleiche der Gruppen 1 und 3 bzw. 2 und 3 dargestellt. Das 95%-KI der Odds-Ratios und die unterschiedlichen Response-Anteile mit zugehörigem Konfidenzintervall. Für die primären Analysen wurde das Signifikanzniveau für multiple Vergleiche zwischen den Gruppen 1 und 3 bzw. 2 und 3 adjustiert mittels Hochberg-Verfahren. Für andere Vergleiche wurden keine Adjustierungen vorgenommen. Subgruppenanalysen und explorative multivariate logistische Regressionsmodelle wurden angewendet, um den möglichen Einfluss von demographischen Faktoren und Erkrankungscharakteristika zu Baseline zu untersuchen (HCV

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Subtype (1a, 1b) und Zirrhosestatus) Explorative multivariate Analysen beinhalteten Baseline Eigenschaften (IL28B, Geschlecht, Alter, Viruslast, Fibroestadium, Genotyp, vorherige Behandlungsantwort, Geographische Region etc.) für die Teilnehmer, die einer IL28B-Genotypisierung zustimmten. Als Sensitivitätsanalyse wurden Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests durchgeführt mit dem gleichen logistischen Modell wie beschrieben durchgeführt für SVR24planned Alle sekundären Parameter wurden in der gleichen Weise mit logistischen Regressionsmodellen durchgeführt. Deskriptive Statistiken (Teilnehmerzahlen, Mittelwerte, Standardabweichungen, Min.-, Max.-Werte)number of subjects, mean, standard deviation, minimum, and maximum) für log10 HCV RNA und Änderungen in log10 HCV RNA zu Baseline erfolgten tabellarisch nach Zeitpunkt und Behandlungsgruppe. Allgemeine lineare gemischte Modelle mit Behandlung, Dauer und deren Interaktionen, vorherige Behandlungsantwort und Baseline HCV RNA als fixed effect verantwortlich für serielle Korrelationen mit unstrukturierter Varianz-Kovarianz-Matrix, wurden verwendet, um die mittlere Änderung und die Anteile der Teilnehmer mit undetektierbarer HCV RNA während der Studienzeit zu schätzen. Statistische Analyse PRO: Durchgeführt von SGS Life Science Services, Mechelen, Belgium, mittels SAS® Version 9.1 unter verantwortung des Sponsors, Separater Statistischer Analyseplan (SAP) wurde für die PROs und Angaben zur Nutzung der Gesundheitsversorgung vor Versiegelung der Datenbank und Entblindung entwickelt. Keine statistischen Methoden wurden angewendet, die Darstellung erfolgte deskriptiv und tabellarisch. Fatigue: Der 9stufige Fragebogen (FSS) ergab einen Score pro Erhebungszeitpunkt als Mittelwert aller Angaben, bei mehr als 4 fehlenden Angaben wurde der Test als fehlend gewertet. Deskriptive Statistik (Anzahl, Mittelwert, 95%-KI für Mittelwerte, Standardabweichung, Standardfehler, Min.-, Max.-Werte, Mediane) der Scores und ihrer Veränderungen zum Baselinewert wurden dargestellt, fehlende Werte wurden als (last observation carried forward (LOCF)) imputiert. EQ-5D Der EQ-5D Fragebogen wurde auf 3 Arten analysiert. Deskriptiv wurden die 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstfürsorge, Gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/Unwohlsein, Angst/Depression) tabellarisch pro Zeitpunkt dargestellt Die Daten wurden in einem Wert zusammengefasst (EQ-5D valuation index). Dies erfolgte durch Zuordnung zu einem Level-Code (keine Probleme=1, leichte Probleme=2, große Probleme=3) zu jeder Dimension (als Ergebnis z.B. 11231). Diesem Code wurde ein Indexwert zur Gewichtung zugeordnet. Der Algorithmus hierzu basiert auf der Wertung des EQ-5D health states mittels UK TTO (time trade-off method) basierten Werten. Es wurden keine fehlenden Werte berechnet. Deskriptive Statistik (Anzahl, Mittelwert, 95%-KI für Mittelwerte, Standardabweichung, Standardfehler, Min.-, Max.-Werte, Mediane) der Indexwerte und ihrer Veränderungen zum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Baselinewert wurden dargestellt, fehlende Indexwerte (nicht Dimensionswerte) wurden imputiert (LOCF). Deskriptive Statistik pro Zeitpunkt wurde dargestellt für EQ-5D VAS-Werte (0-100) und ihre Veränderungen zum Baselinewert (beobachtet bzw. LOCF-imputiert), 25% und 75% Perzentile wurden dargestellt. Arbeitsproduktivität: Die Ergebnisse der Fragen 1a und 1b wurden tabellarisch nach Zeitpunkten dargestellt, Für Teilnehmer, die Frage 1a mit Nein beantworteten, wurden die Antworten auf Frage 2 tabellarisch pro Zeitpunkt analysiert und die Antworten auf Fragen 3 und 4 tabellarisch dargestellt. Nutzung der Gesundheitsversorgung: Deskriptive Statistik (incl. Summen) wurden erstellt für die Gesamtzahl an Kontakten (außerhalb der Studie). Für jeden Teilnehmer wurden außerdem Art des Arztes, Symptome, die zum Arztbesuch führten und Anzahl der Arztbesuche gespeichert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Adjustierte Analyse des Therapieansprechens (SVR24-Raten) nach demographischen Merkmalen: ☐ Geschlecht, Ethnizität, Rasse, Altersgruppen, baseline BMI, Körpergewichtsquartile Adjustierte Analyse des Therapieansprechens (SVR24-Raten) nach Krankheitsbezogenen baseline-Merkmalen: ☐ Genotyp 1 Subtyp 1a/1b ☐ Baseline-Viruslast (kleiner/größer 800.000 IU/ml) ☐ Schweregrad einer Lebererkrankung (Keine, Portalfibrose, Bridging Fibrose) ☐ In vorhergehender Studie verwendetes Peg-IFN (Pegasys; PegIntron) ☐ Baseline HOMA-IR: <2; >= 2 Adjustierte Analyse des Therapieansprechens (SVR24-Raten) nach Dosismodifikation wegen Nebenwirkungen: ☐ Permanenter Therapieabbruch, temporärer Therapieabbruch, Dosisreduktion, Kein Abbruch/keine Dosisreduktion
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) Gruppe 1: 266; Gruppe 2: 264; Gruppe 3: 133 b) Gruppe 1: 266; Gruppe 2: 264; Gruppe 3: 132 c) Gruppe 1: 266; Gruppe 2: 264; Gruppe 3: 132
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und	Gruppe 1: Abbruch wegen UAW: 42, Abbruch wegen Abbruchregel: 43, Abbruch aus anderen Gründen: 15, Abbruch gesamt: 100

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 2: Abbruch wegen UAW: 34, Abbruch wegen Abbruchregel: 35, Abbruch aus anderen Gründen: 10, Abbruch gesamt: 79 Gruppe 3: Abbruch wegen UAW: 8, Abbruch wegen Abbruchregel: 67, Abbruch aus anderen Gründen: 7, Abbruch gesamt: 82
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	1. Screening: 19.09.2008 Letzter Teilnehmer abgeschlossen: 28.07.2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle Analysen und Auswertungen wurden planmäßig durchgeführt.
a: nach CONSORT 2010.		

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



CONSORT Flow Chart – Studie REALIZE

Tabelle 5-27 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RESPOND-2 (P05101)

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Wie im Originalprotokoll dargelegt, war das Ziel der RESPOND-2 Studie der Vergleich der Wirksamkeit einer Therapie mit Boceprevir (3 x 800 mg/Tag po) in Kombination mit PEG2b (1,5 µg/kg 1x/Woche sc) plus Ribavirin (RBV) in einer gewichtsadaptierten Dosierung von 600 mg – 1400 mg/Tag po mit der aktuellen PEG2b/R Standardtherapie bei vorbehandelten Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 (G1) Infektion, die nach einer früheren Peginterferon/Ribavirin Therapie keine SVR erreichten. Primäres Studienziel war das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens (Sustained Virologic Response, SVR). Die primäre Analyse berücksichtigte alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (PEG2b, RBV oder Boceprevir/Placebo) erhalten hatten (Full Analysis Set; FAS). Wesentliches sekundäres Studienziel war der Vergleich der Wirksamkeit der oben beschriebenen Therapien in einem modifizierten Intent-to-Treat (mITT) Datensatz derjenigen Patienten, die mindestens eine Dosis Boceprevir (experimentelle Arme) bzw. Placebo (Kontrollarm) erhalten hatten. Andere sekundäre Ziele waren: 1) die Evaluation der Sicherheit der Behandlung mit Boceprevir in Kombination mit PEG2b/RBV 2) die Definition von Prädiktoren einer SVR, wie zum Beispiel epidemiologische Faktoren, Krankheitscharakteristika und das virologische Ansprechen unter der Therapie 3) die populationspharmakokinetische Untersuchung der Beziehung zwischen pharmakokinetischen steady-state Parametern und dem virologischen Ansprechen in einer Patientensubpopulation.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase 3, randomisiert, multizentrisch, doppelblind für Boceprevir oder Placebo in Kombination mit open label PegIntron und Rebetol. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:2:2 in die 3 Studienarme randomisiert. Bei der Randomisierung in die Studienarme wurde nach früherem Ansprechen, Relapse vs. Non-Response (Viruslastabfall >2 log Stufen unter der Vortherapie) und nach HCV Genotyp Subtypen 1a vs. 1b (TRUGENE assay) stratifiziert. Patienten mit Genotyp 1 Infektion, die den beiden Subtypen 1a und 1b nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, wurden den Studienarmen zufällig zugeordnet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Entfällt

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien Sämtliche der folgenden Kriterien mussten erfüllt sein: 1) Vortherapie mit PEG2a/RBV oder PEG2b/RBV über mindestens 12 Wochen. Im Falle mehrerer Vortherapien, war die zuletzt durchgeführte die für den Studieneinschluss relevante Therapie. Eine PEGIFN Erhaltungstherapie im Anschluss an ein Versagen der oben aufgeführten Therapie war zulässig, musste jedoch einen Monat vor dem Screening Besuch beendet werden. 2) Unter der Behandlung mit PEG2a/RBV oder PEG2b/RBV müssen folgende virologischen Befunde vorgelegen haben: a) entweder eine nicht nachweisbare HCV-RNA innerhalb von 30 Tagen bis zum Therapieende (EOT) mit erneuter Nachweisbarkeit während der Follow-up Phase ODER b) ein dokumentierter HCV-RNA Abfall von $> 2\log_{10}$ Stufen in Tw12 der Vortherapie 3) Dokumentierte chronische Hepatitis C Genotyp 1 Infektion mit einer Viruslast $\geq 10,000$ IU/mL bei der Screening-Untersuchung. Andere Genotypen außer G1 waren nicht geeignet. 4) Leberbiopsie vereinbar mit chronischer Hepatitis C Infektion ohne Hinweis für eine andere Ursache der Erkrankung 5) Ultraschalluntersuchung ohne suspekten, HCC-verdächtige Befunde innerhalb der letzten 6 Monate oder zwischen Screeningbesuch und Tag 1 der Therapie bei Patienten mit histologisch gesicherter Brückenfibrose oder Zirrhose 6) Probanden der SPRI PEG2b-Erhaltungsstudien P02570 und P02569 waren für die RESPOND-2 Studie nur im Falle einer Beendigung der Erhaltungsstudien geeignet 7) Alter ≥ 18 Jahre 8) Körpergewicht 40 kg bis 125 kg 9) Zustimmung der Probanden und ihrer Partner zur Empfängnisverhütung mit geeigneten Methoden beginnend 2 Wochen vor Tag 1 der Behandlung bis mindestens 6 Monate nach Einnahme der letzten Studienmedikation oder länger, falls von lokalen Regulationsbehörden gefordert 10) Bereitschaft zur Erteilung einer schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie Ausschlusskriterien: Patienten wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf: 1) HIV oder HBV Koinfektion 2) Patienten mit Abbruch der Vortherapie wegen Nebenwirkungen durch Interferon oder Ribavirin. 3) Behandlung mit Ribavirin während der vergangenen 90 Tage sowie Behandlung mit Interferon alfa während des letzten Monats vor Screening. 4) Behandlung der Hepatitis C mit Testsubstanzen. Vorbehandlung der HCV-Infektion durch pflanzliche Präparate mit bekannter Hepatotoxizität 5) Behandlung mit anderen Testsubstanzen innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		6) Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung oder die Absicht der Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während der Teilnahme an dieser Studie 7) Hinweise für eine dekompensierte Lebererkrankung wie z.B. Aszites, Ösophagusvarizenblutungen oder hepatische Enzephalopathie, anamnestisch oder aktuell vorliegend Patienten mit Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie und relevanten ophthalmologischen Befunden wie hypertensive oder diabetische Retinopathie, cotton wool Herden, N. opticus Veränderungen, retinalen Einblutungen oder anderen relevanten pathologischen Augenbefunden 9) Folgende sowie weitere hier nicht aufgeführte psychiatrische Erkrankungen: a) Aktuell bestehende moderate oder schwerwiegende Depression b) Anamnestisch schwerwiegende Depression mit Hospitalisierung, elektrokonvulsiver Therapie oder langer Arbeitsunfähigkeit und/oder signifikanter Einschränkung anderer täglicher Verrichtungen c) Suizid- oder Homozid-Gedanken oder Versuche d) Anamnestisch Schizophrenie, Psychosen, bipolare Störungen, posttraumatische Stress-Syndrome, manische Erkrankungen e) Frühere oder aktuelle Lithium- Therapie f) Frühere oder aktuelle Therapie mit antipsychotischen Medikamenten zur Therapie der unter 9d aufgeführten Erkrankungen 10) Drogen/Medikamentenabusus zu folgenden Zeitpunkten (ohne Berücksichtigung der Zeiten für Entgiftungen/ Hospitalisationen): a) Alkohol, intravenöse Drogen, inhalative Drogen (nicht Marihuana), Kokain, Psychopharmaka, Narkotika, (verschreibungspflichtig/OTC) innerhalb des letzten Jahres vor Screening oder b) Gebrauch mehrerer (> 2) der unter 10a aufgeführten Drogen/Medikamente innerhalb der letzten 3 Jahre vor Screening c) Substitutionstherapie innerhalb des letzten Jahres, außer, die Behandlung fand innerhalb eines Substitutionsprogrammes mit regelmäßigem Monitoring statt d) Marihuana Gebrauch, der als exzessiv eingeschätzt wird oder zur Beeinträchtigung täglicher Verrichtungen geführt hat 11) Jede Begleiterkrankung, die eine ordnungsgemäße Teilnahme / Beendigung der Studie in Frage stellt oder verhindern könnte. Hierzu zählen (nicht ausschließlich) die folgenden Erkrankungen: a) ZNS Trauma mit notwendiger Intubation, intrakranieller Druckkontrolle, oder notwendigen operativen Eingriffen an Gehirn, Hirnhaut oder knöchernem Schädel sowie ZNS Trauma mit resultierenden Krampfanfällen, Koma, permanenten neurologischen Defiziten, abnormalen ZNS-Befunden in bildgebenden Verfahren, oder Liquoraustritt. Frühere Hirnblutung und /oder intrakranielle Aneurysmen unabhängig von einer operativen Sanierung b) Epileptische Anfälle, außer das letzte Ereignis trat vor > 10

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		Jahren bzw. einmalig auf, es wurden nie antiepileptische Medikamente eingenommen und eine neurologische Untersuchung innerhalb der letzten 6 Monate vor Therapietag 1 ergab normale Befunde c) Apoplektischer Insult oder transitorische ischämische Attacke in der Krankengeschichte d) Immunologisch mediierte Krankheiten wie z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen, (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Zöliakie, Rheumatoide Arthritis, idiopathische thrombozytopenische Purpura, systemischer Lupus erythematodes, autoimmune hämolytische Anämie, Sklerodermie, Sarkoidose, schwere Psoriasis, die eine orale oder intravenöse Behandlung erfordert, oder symptomatische Schilddrüsenerkrankungen e) Chronische Lungenerkrankungen wie z.B. klinisch relevante chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, interstitielle Lungenerkrankungen, Lungenfibrose, Sarkoidose f) Wesentliche kardiale Erkrankungen oder Funktionseinschränkungen in der Vorgeschichte oder aktuell vorliegend wie z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt, kongestives Herzversagen, pulmonale Hypertonie, komplexe kongenitale Herzkrankungen, Kardiomyopathien oder relevante Arrhythmien g) Alle Erkrankungen / Bedingungen die den systemischen Einsatz von Kortikosteroiden unter der Studienmedikation erfordern oder erfordern könnten h) Klinisch aktive Gicht in den letzten 12 Monaten i) Hämoglobinopathien wie z.B. Thalassemia major j) Myelodysplastische Syndrome k) Koagulopathien, wie z.B. Hämophilie l) Organtransplantationen einschließlich hämatopoetischer Stammzelltransplantationen (außer Kornea- und Haartransplantationen) m) Schlechter peripherer Venenstatus, der keine Routine-Blutabnahmen während der Studie ermöglicht n) Patienten mit permanenten Venenverweilkathetern o) Magenoperationen oder Malabsorptionsstörungen in der Krankengeschichte (z.B. Sprue) 12) Malignom oder begründeter Malignomverdacht, oder maligne Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre außer adäquat behandelter Carcinoma in situ und Basalzellkarzinom der Haut 13) Schwangere oder stillende Frauen sowie Frauen, die eine Schwangerschaft während der Studienteilnahme planen ebenso wie Männer, deren Partnerinnen während der Studienteilnahme eine Schwangerschaft wünschen 14) Jede andere Bedingung, die nach Meinung des behandelnden Arztes den Einschluss in die Studie bzw. die Teilnahme bis zur Beendigung der Studie in Frage stellt 15) Die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen 16) Familienmitglieder des Studienpersonals 17) Personen mit lebensbedrohlichen SAEs während der Screeningperiode 18a) Hämoglobin <12 g/dL bei Frauen and <13 g/dL bei Männern

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		18b) Neutrophile Granulozyten <1.500/mm³ (Schwarze/ Afro-amerikaner: <1.200/mm³) 18c) Thrombozyten <100.000/mm³ 19) Direktes Bilirubin >1,5 x oberer Normbereich des Referenzlabors, Gesamtbilirubin >1,6 mg/dL, außer ein Morbus Gilbert war die dokumentierte Ursache der Bilirubinerhöhung 20) Serumalbumin < unterer Normwert des Referenzlabors 21) Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH) >1,2 x oberer Normwert oder <0,8 x unterer Normwert des Referenzlabors mit folgenden Ausnahmen: a) Klinisch euthyreote Stoffwechselleistungen b) Bestätigung einer euthyreoten Schilddrüsenfunktion durch Bestimmung der Thyroxin/Trijodthyronin (T4/T3) Werte 22) Serum Kreatinin > oberer Normbereich des Referenzlabors 23a) Serumglucose ≥140 mg/dL (nicht nüchtern), wenn HbA1c nicht ≤7%, oder Serumglucose ≥100 mg/dL (nüchtern), wenn HbA1c nicht ≤7% bei Patienten mit bislang nicht bekanntem Diabetes mellitus 23b) HbA1c >8,5% bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus 24) Prothrombinzeit/partielle Thromboplastinzeit (PT/PTT) >10% oberhalb der Referenzbereiche 25) Antinukleäre Antikörper (ANA) >1:320 26) Alfa-Fetoprotein (AFP) >100 ng/mL oder 50-100 ng/mL zusammen mit HCC-suspekten Ultraschallbefunden Hinweis: Bei Vorliegen von Laborausschlusskriterien bestand die Möglichkeit der Wiederholung von Laboruntersuchungen. Wenn ein einzelner Laborwert um 10% von den vorgegebenen Referenzwerten abwich und diese Abweichung vom Studienarzt als klinisch nicht relevant eingestuft wurde, so konnte der Patient für den Einschluss in die Studie berücksichtigt werden. Studienabbruchkriterien: Die Studie musste abgebrochen werden, wenn folgende Bedingungen vorlagen: 1) HCV-RNA in Therapiewoche 24 nachweisbar 2) Suizid- oder Homozid-Gedanken oder Versuche 3) Schwere Depression 4) Positiver Nachweis von nicht verschriebenen Opiaten, Methamphetaminen oder Kokain 5) Wunsch des Patienten, die Studienteilnahme zu beenden 6) Schwangerschaft während der Studie 7) Entscheidung des Studienarztes Die Studie konnte abgebrochen werden, wenn folgende Bedingungen vorlagen: 1) Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wird durch den Studienarzt als „möglicherweise“ oder „wahrscheinlich“ durch das Studienmedikament eingestuft. Der Studienarzt kann die Fortsetzung der Studie befürworten, sofern dies als die beste Lösung im Interesse des Patienten erscheint 2) Unvermögen, die vorgegebenen Medikamenten- dosierungen, Untersuchungstermine oder andere Erfordernisse der Studie, einzuhalten.

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		3) Ein virologischer Durchbruch (Virologic Breakthrough), definiert als Negativierung der HCV-RNA mit in Folgeuntersuchungen erneut nachweisbarer HCV-RNA (>1.000 IU/mL) unter der Therapie. 4) Unvollständiges virologisches Ansprechen mit Wiederanstieg (Rebound) der HCV-RNA unter der Therapie definiert als Anstieg der HCV-RNA um mindestens 1 log₁₀ Stufe auf >1.000 IU/ml nach Erreichen des Nadirs, wenn beide Proben nach der gleichen Anzahl von Tagen nach der letzten PEG2b Injektion gewonnen wurden. Bei differierenden Abnahmezeiträumen nach der letzten PEG2b Injektion wurde ein Rebound als HCV-RNA Anstieg um mindestens 2 log₁₀ Stufen definiert. Bei klinisch fraglichem Breakthrough oder Rebound sollte eine erneute Testung innerhalb von 2 Wochen zur Bestätigung der Ergebnisse erfolgen. Bei gesichertem virologischen Breakthrough oder Rebound kann die Therapie mit Boceprevir beendet und die Behandlung mit PEG2b und Ribavirin fortgesetzt werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die folgenden Vertragslabore/Organisationen waren an der Durchführung der Studie beteiligt: 1) Hämatologische, biochemische und virologische Laboruntersuchungen wurden durchgeführt von Covance Central Laboratory Services: Domestic: 8211 SciCor Drive, Indianapolis, Indiana 46214, USA. International: Rue Moise-Marcinhes 7, 1217 Meyrin Geneva-CH, Switzerland. 2) Genomweite Analysen (GWAS) und Interferon Response Assay wurden durchgeführt von Covance Genomics Laboratory, 401 Terry Avenue North, Seattle, Washington 98109, USA. 3) Die zentrale Randomisierung mittels interactive voice Response services (IVRS) erfolgte durch Covance IVRS, 206 Carnegie Center, Princeton, New Jersey 08540-6233, USA. 4) Elektronische Tagebücher wurden zu Verfügung gestellt durch CRF Inc, 1690 Sumneytown Pike, Suite 140, Lansdale, Pennsylvania 19446, USA. 5) Mutationsanalysen wurden durchgeführt von Virco BVBA, Central Virological Laboratory, Generaal De Wittelaan 11L, B3 2800 Mechelen, Belgium. 6) Der zentrale Pathologe zur Beurteilung der Leberhistologien war Dr. Zachary Goodman, MD, PhD, 512 Dartmouth Avenue, Silver Spring, Maryland, 20910, USA. 7) Die Populationspharmakokinetischen Analysen wurden durchgeführt von Pharsight Corporation, 321 E. Evelyn Ave 3rd Floor, Mountain View, California 94041, USA. 8) IL28 und ITPA Genotypen wurden bestimmt (nach LPLV) durch Gentris Clinical Genetics, Inc, 133 Southcenter Court, Suite 400, Morrisville, North Carolina 27560, USA. 9) Pharmakokinetische Tests wurden durchgeführt von Schering-Plough Research Institute, 144 Route 94, Lafayette, New Jersey 07848, USA or 181 Passaic Avenue, Summit, New Jersey 17901, USA. Die Verantwortlichkeit für das elektronische Datenerfassungssystem (Electronic Data Capturing, EDC) wurde an folgenden Vertragspartner übertragen: IBM Global Services - SDC Northeast, 150 Kettletown Road, Southbury, Connecticut

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		06488, USA. Die Studie wurde in folgenden Ländern durchgeführt: USA, Spanien, Puerto Rico, Italien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Belgien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm 1 (Standardtherapie 48 Wochen, Kontrolle) PEG2b 1,5 µg/kg einmal wöchentlich sc + RBV p.o. (gewichtsabhängig 600 – 1.400 mg/Tag) (BID) über 4 Wochen gefolgt von BOC-Placebo (TID) in Kombination mit PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg/Tag p.o. (BID) für 44 Wochen. Danach Follow-up über 24 Wochen. Experimentelle Therapiearme Arm 2 (Response-gesteuerte Therapie, RGT) PEG2b 1,5 µg/kg einmal pro Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg/Tag po (BID) über 4 Wochen gefolgt von 3 x 800 mg BOC/Tag plus PEG2b 1,5 µg/kg einmal pro Woche sc + RBV 600-1.400 mg/Tag für 32 Wochen. Abhängig vom virologischen Ansprechen in TW 8 erfolgte die Randomisierung in folgende Unterarme: o HCV-RNA in TW 8 negativ: Patienten mit negativer HCV-RNA in TW8 und TW24 beendeten die Therapie in TW 36 und traten anschließend in ein Follow-up über 36 Wochen ein. Patienten und Studienzentren waren bis zum Zeitpunkt TW36 verblindet. HCV-RNA in TW 8 positiv: Patienten mit positiver HCV-RNA in TW8 und nachfolgender Negativierung der HCV-RNA in TW12 wurden in TW36 verblindet von Boceprevir auf Placebo umgestellt und für weitere 12 Wochen mit PEG2b 1,5 µg/kg einmal pro Woche sc + RBV 600-1.400 mg/Tag behandelt. Danach traten die Patienten in ein Follow-up über 24 Wochen ein. Arm 3 (BOC/PR48) PEG2b 1,5 µg/kg einmal pro Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg/Tag po (BID) über 4 Wochen gefolgt von 3 x 800 mg BOC/Tag in Kombination mit PEG2b 1,5 µg/kg/Woche sc + RBV 600 – 1.400 mg/Tag po (BID) für 44 Wochen. Danach Follow-up über 24 Wochen. Die Behandlung mit Boceprevir wurde doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt, während PEG2b und RBV open label verabreicht wurden. Methode der Randomisierung: Das Studienpersonal kontaktierte das interactive voice Response System (IVRS) am Studientag 1. Die Patienten wurden zufällig einem der 3 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer. Hinsichtlich der Randomisierung des Patienten waren Studienzentren, Sponsor und Patienten verblindet. Die Randomisierung durch das IVRS basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors erstellt worden war. Die Patienten wurden in einen der 3 Studienarme im Verhältnis 1:2:2 randomisiert und nach folgenden Kriterien stratifiziert: Ansprechen auf Ersttherapie: Non-Response vs. Relapse.

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		HCV Genotyp 1 Subtyp: HCV Genotyp 1a Infektion versus HCV Genotyp 1b Infektion. Patienten mit Genotyp 1 ohne eindeutige Zuordnung der beiden Subtypen 1a oder 1 b, wurden in einen der 3 Studienarme randomisiert. Vor Kontaktierung des interaktiven voice Response Systems musste der Untersucher folgende Fakten bestätigen: • Die schriftliche Einverständniserklärung liegt vor • Die Untersuchungen des Screeningbesuchs wurden durchgeführt • Die erforderlichen Laborergebnisse liegen vor und die Ergebnisse sind akzeptabel • Alle Einschlusskriterien sind erfüllt • Keines der Ausschlusskriterien trifft zu Wenn zwischen den Laboruntersuchungen des Screening-besuchs und Tag 1 der Studie mehr als 8 Wochen vergangen waren, mussten vor der Randomisierung die laborchemischen und hämatologischen Untersuchungen ebenso wiederholt und neu beurteilt werden, wie der Serumschwangerschaftstest (bei Frauen). Wenn ein Patient als für die Studie geeignet beurteilt wurde, wurde das interaktive voice Response System kontaktiert und die Randomisierung vorgenommen. Die Behandlung wurde nach der Randomisierung so zeitnah wie möglich begonnen, bevorzugt noch am gleichen Tag. PegIntron Dosierung Nach Applikation der ersten Dosis unter Anleitung des Studienpersonals wurden Patienten in der selbständigen subkutanen Injektion geschult. Die Patienten konnten den festgelegten Tag der Injektion in Absprache mit dem Studienpersonal ändern. PegIntron wurde einmal pro Woche durch Verwendung des PegIntron Pens verabreicht. Bei Nichtverwendung des Pens wurde PegIntron in Ampullen und steriles Wasser für die Injektion vom Sponsor zur Verfügung gestellt. Folgende Dosierungen von PegIntron wurden abhängig vom Körpergewicht verwendet: -- 40-50 kg (88-110 lb): 64 µg -- >50-60 kg (>110-132 lb): 80 µg -- >60-75 kg (>132-165 lb): 96 µg -- >75-85 kg (>165-187 lb): 120 µg -- >85-125 kg (>187-275 lb): 150 µg Wenn Patienten innerhalb von 4 Tagen eine versäumte Injektion bemerkten, so konnte diese sofort nachgeholt werden. Die nächste Dosis wurde zum geplanten Termin appliziert. Falls Patienten die versäumte Dosis erst an Tag 5 oder 6 bemerkten, waren sie aufgefordert, diese Dosis nicht mehr zu applizieren und die nächste Dosis nach Plan zu verabreichen. Die Patienten waren ferner darüber informiert, die nächste Dosis nicht zu verdoppeln, um die versäumte Dosis auszugleichen. Ribavirin Dosierung Ribavirin wurde zweimal täglich per os mit der Nahrung eingenommen und körperlsgewichtsabhängig dosiert: - 40-50 kg (88-110 lb) 600 mg/day; 1 Kps morgens und 2 Kps abends -- >50-65 kg (>110-143 lb) 800 mg/day; 2 Kps morgens und 2

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		Kps abends -- >65-80 kg (>143-176 lb) 1.000 mg/day; 2 Kps morgens und 3 Kps abends -- >80-105 kg (>176-231 lb) 1.200 mg/day; 3 Kps morgens und 3 Kps abends -- >105-125 kg (>231-275 lb) 1.400 mg/day; 3 Kps morgens und 4 Kps abends Wenn Probanden die Einnahme einer Ribavirin Dosis vergaßen, so waren sie angehalten, diese schnellstmöglich am gleichen Tag nachzuholen. War der Tag bereits verstrichen, so wurde auf die Dosis verzichtet und das normale Dosierungsregime am nächsten Tag wieder aufgenommen. Auch im Falle einer versäumten Ribavirin Dosis waren die Patienten angehalten, die folgende Dosis nicht zu verdoppeln. Boceprevir/Placebo Dosierung Boceprevir/Placebo wurde dreimal täglich (3 x 800 mg) mit der Nahrung aufgenommen. Die Patienten wurden zuvor instruiert, Dosierungsintervalle von 7-9 Stunden einzuhalten. Boceprevir/Placebo wurde in Kapseln a 200 mg zur Verfügung gestellt. Vier Kapseln wurden pro Dosis (800 mg) eingenommen, insgesamt 12 Kapseln pro Tag. Wenn Probanden die Einnahme einer Boceprevir Dosis vergaßen und dies mindestens 2 Stunden vor Einnahme der nächsten Dosis bemerkten, so waren sie angehalten, die versäumte Dosis noch einzunehmen. Wenn Patienten die Versäumnis < 2 Stunden vor Einnahme der nächsten Dosis bemerkten, waren sie angehalten, diese Dosis nicht mehr einzunehmen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt der Studie war das Erreichen einer SVR im full analysis set (FAS), definiert als das Erreichen einer nicht nachweisbaren HCV-RNA zum Zeitpunkt 24 Wochen (FW24) des Follow-up. Im FAS berücksichtigt wurden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (PEG2b, RBV, Boceprevir/Placebo) erhalten hatten. Wenn zum Zeitpunkt FW24 keine Angaben zum HCV-RNA Status vorlagen, der Patient aber zum Zeitpunkt FW12 HCV-RNA Negativität erreichte, so wurde das Behandlungsergebnis als Erreichen einer SVR klassifiziert. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte 1) Anteil der Patienten mit frühem virologischen Ansprechen (HCV-RNA in TW 2,4, 8, oder 12 nicht nachweisbar), die eine SVR erreichten 3) Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 12 des Follow-up. 4) Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 72 Wochen nach Randomisierung Die HCV Subtypisierung wurde anfangs durch Covance mittels der TRUGENE 5' Sequenzierungsmethode durchgeführt. In der Folge stellte der Sponsor fest, dass die durch Virco verwendete Sequenzierung der NS5b Region zur Bestimmung des HCV Subtyp 1b geeigneter war. HCV Subtypisierungsergebnisse von

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		Covance wurden für die Stratifizierung der Patienten verwendet. Auf Grund der breiteren Kommerziellen Verfügbarkeit des TRUGENE 5` Assays sowie der präziseren Bestimmung des Genotyp 1b Subtyps durch die NS5b Sequenzierungsmethode, wurden die Wirksamkeitsanalysen nach Genotyp 1 Subtypen mit den Ergebnissen beider Assays durchgeführt. Investigator Meetings wurden an verschiedenen Orten im Juli, August und September 2008 durchgeführt, um Studienärzte und Studienpersonal auf die Durchführung der Studie vorzubereiten Wichtige Studienupdates wurden regelmäßig durch Briefe oder Memos kommuniziert, sofern erforderlich. Zusätzlich wurden die Studienzentren ca. alle 3 Monate durch einen Studien-Newsletter über den Fortgang der Studie bzw. Ereignisse im Zusammenhang mit der Studie informiert, um eine konsistente Kommunikation mit den teilnehmenden Studienärzten/Zentren zu gewährleisten. Die Qualität der in den jeweiligen Studienzentren gewonnenen Daten sowie die Einhaltung des Studienprotokolls bzw. sonstiger regulatorischer Notwendigkeiten wurde nach den Vorgaben der Standard Operation Procedures (SOPs) des Schering-Plough Research Institutes (SPRI) durch regelmäßige Monitoringbesuche der Zentren sichergestellt. Die elektronisch in eCRFs dokumentierten Patientendaten wurden durch den Studienmonitor mit den Informationen in Quelldokumenten (Patientenakten, Originaluntersuchungsberichte sowie Originallaborbefunde) verglichen und eine Auflistung unplausibler Daten zur Bereinigung der gewonnenen Daten erstellt. Die verwendete Methode der zufälligen Datenüberprüfung gewährleistete eine statistische Sicherheit von maximal 1% nicht entdeckter Dokumentationsfehler. Die Auditierung der Zentren wurde durch die Abteilung für klinische Qualitätssicherung des Sponsors festgelegt. Patientendaten wurden elektronisch dokumentiert (electronic data capture, EDC). Das EDC System wurde durch IBM zur Verfügung gestellt. Während der Dateneingabe wurden die Daten auf Konsistenz bzw. Plausibilität und Fehler (out-of-range values) durch Programme bzw. range checks des EDC-Systems überprüft. Danach wurden die Daten vom EDC-Server in die klinische Datenbank zum weiteren Datenmanagement übertragen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Das Protokoll wurde 16 Monate nach Beginn der Studie um einen sekundären Studienendpunkt erweitert: Erreichen einer SVR, d.h. einer nicht nachweisbaren HCV-RNA am Ende der 24 wöchigen Follow-up Phase, in einer modifizierten ITT (mITT) Analyse. Der mITT Datensatz berücksichtigte alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Boceprevir (experimentelle Arme) oder Placebo (Kontrollarm) erhalten hatten. Die mITT Analyse wurde aus den folgenden Gründen implementiert: 1) In der klinischen Praxis werden Ärzte Boceprevir nur dann verabreichen, wenn die 4 wöchige Lead-In Phase mit PEG2b/RBV allein erfolgreich abgeschlossen wurde. Bezogen auf den hier untersuchten Wirkstoff Boceprevir ist diese Patientengruppe als "wahre ITT Population" anzusehen. 2) Auf Grund der verblindeten Durchführung kann ein Bias durch

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		den Ausschluß randomisierter Patienten, die nicht mindestens eine Dosis Boceprevir/Placebo erhalten haben, ausgeschlossen werden. 3) Patienten, die nicht in die experimentelle Therapiephase eintraten, können, insbesondere im Falle einer Imbalance dieser Patienten in den 3 Studienarmen, die Ergebnisse verzerren. 4) Die Bildung dieser mITT Population ist der konsequentere Ansatz hinsichtlich der Ziele, einerseits Informationen während der Lead-In Phase zu gewinnen und andererseits die Bestimmung des Nutzens bzw. der Risiken einer Boceprevir add-on Gabe zur Standardtherapie zu optimieren.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Fallzahlschätzungen ergaben den Einschluss von 375 Patienten im Verhältnis 1:2:2 in die Arme 1, 2, and 3. Mit je 150 Patienten in den beiden Boceprevir-Behandlungsarmen sowie 75 Patienten im Kontrollarm hatte die Studie eine power von 90%, um eine Verbesserung der SVR-Rate um 21.4% (Annahme einer SVR von 22% im Kontrollarm bzw. 43,4% in den Boceprevir-Armen) mit dem zweiseitigen Chi-Quadrat Test ($\alpha=0,05$) nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Beurteilung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten erfolgte während der Studiendurchführung regelmäßig durch ein Data Review Advisory Board. Nach jedem Review wurde vom Advisory Board die Fortsetzung des Studienprogramms, wie ursprünglich geplant, empfohlen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors für die zentrale Randomisierungseinrichtung erstellt worden war.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:2:2 randomisiert und nach folgenden Kriterien stratifiziert: Ansprechen auf vorausgegangene Therapie: Relapse (Negativierung der HCV-RNA unter der Peginterferon/RBV Standardtherapie mit erneutem Nachweis nach Beendigung der Behandlung) versus Non-Response (Abfall der Viruslast unter der Standardtherapie um $>2\log_{10}$ Stufen, jedoch ohne Negativierung der HCV-RNA). HCV Genotyp: HCV Genotyp 1a Infektion versus HCV Genotyp 1b Infektion. Patienten mit Genotyp 1 ohne eindeutige Zuordnung der beiden Subtypen 1a oder 1 b, wurden in einen der 3 Studienarme randomisiert und nach Viruslast stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice Response System (IVRS). Die Patienten wurden zufällig einem der 3 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer. Im nächsten Schritt erhielten die Patienten Behälter mit Placebo oder Boceprevir mit einer durch das IVRS festgelegten Nummerierung. Die Geheimhaltung der Behandlung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle von Nebenwirkungen, die eine Entblindung erforderten, aufgehoben werden.

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors für die zentrale Randomisierungseinrichtung erstellt worden war. Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice Response System (IVRS). Die Patienten wurden zufällig einem der 3 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bezüglich der Boceprevir-Studienmedikation waren Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal und Studienärzte, die die Zielgröße beurteilten, verblindet. Die Randomisierung mit Verblindung erfolgte wie unter 9 beschrieben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	FAS- und mITT-Populationen waren wie folgt definiert und für die gesamte Kohorte verfügbar: • Full Analysis Set (FAS): Im FAS berücksichtigt wurden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (PEG2b, RBV, Boceprevir/Placebo) erhalten hatten. • Modified Intent-to-Treat (mITT) Data Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Boceprevir (experimentelle Arme) oder Placebo (Kontrollarm) erhalten hatten. Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden für jeden Studienarm mittels deskriptiv statistischer Maße (n, %) dargestellt. Die Berechnung der SVR-Raten basierte auf dem "last observation carried forward (LOCF) Ansatz", in dem die in der Follow up Woche 12 erhobenen HCV-RNA Ergebnisse auf die Follow up Woche 24 übertragen wurden, falls in Woche 24 die HCV-RNA Ergebnisse fehlten. Alle statistischen Vergleiche der primären und sekundären Wirksamkeitsanalyse wurden mit dem zweiseitigen Cochran-Mantel Haenszel (CMH) Chi-Quadrat Test (adjustiert für die vor Studienbeginn definierten Baseline-Stratifiktionsfaktoren) durchgeführt. Zur Kontrolle des Fehlers der 1. Art beim Vergleich der beiden Boceprevir-Studienarme mit der Kontrollgruppe, wurde in der primären Wirksamkeitsanalyse ein „Step down“ Ansatz verwendet. Im ersten Schritt wurde der experimentelle BOC/PR48-Arm (Arm 3) mit dem PR48 Kontrollarm (Arm 1) im zweiseitigen CMH- Chi-Quadrat Test unter Berücksichtigung der Baseline-Stratifiktionsfaktoren verglichen. Im Falle eines p-Wertes <0,05 im Sinne einer Überlegenheit des 48 Wochen BOC/PR Arms, wurde im nächsten Schritt der PR-Kontrollarm (Arm 1) mit dem BOC-RGT Arm (Arm 2) mit dem CMH-Test verglichen. Im Falle eines p-Wertes <0,05 war die überlegene

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirksamkeit des BOC-RGT Armes ebenfalls erwiesen. Der step-down Ansatz wurde bei der mITT Analyse im Falle signifikanter Unterschiede bei der primären Wirksamkeitsanalyse verwendet. Abermals wurde im ersten Schritt der experimentelle BOC/PR48-Arm (Arm 3, Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir) mit dem PR48 Kontrollarm (Arm 1, Patienten erhielten mindestens eine Dosis Placebo) im zweiseitigen CMH- Chi-Quadrat Test unter Berücksichtigung der Baseline-Stratifiktionsfaktoren verglichen. Im Falle eines p-Wertes $<0,05$ im Sinne einer Überlegenheit des 48 Wochen BOC/PR Arms, wurde im nächsten Schritt der PR-Kontrollarm (Arm 1) mit dem BOC-RGT Arm (Arm 2, Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir) mit dem CMH-Test verglichen. Im Falle eines p-Wertes $<0,05$ war die überlegene Wirksamkeit des BOC-RGT Armes ebenfalls erwiesen. Zur Bestimmung der Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Boceprevir-Therapieregimen wurden Unterschiede zwischen den SVR-Raten durch Bestimmung der 95%-Konfidenzintervalle ermittelt (normale Approximation binärer Daten). Für die Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte virologisches Ansprechen zum Zeitpunkt 12 Wochen Follow-up und Woche 72 nach Randomisierung wurden mit den gleichen statistischen Verfahren durchgeführt. Die Beziehung zwischen dem frühen virologischen Ansprechen und dem Erreichen einer SVR wurde durch den Anteil der Patienten mit SVR ermittelt, die in den Therapiewochen 2, 4, 8 oder 12 eine Negativierung der HCV-RNA erreicht hatten. Die Konkordanz zwischen dem virologischen Ansprechen zum Zeitpunkt Woche 12 des Follow-up und der Woche 72 nach Randomisierung wurde durch den Anteil der Patienten mit negativer HCV-RNA zu beiden Zeitpunkten bestimmt. Der Einfluss des virologischen Ansprechens während der vierwöchigen PEG2b/RBV Lead-in Phase auf die SVR-Raten wurde durch den Viruslastabfall ab Baseline bis Woche 4 (kategorisiert als $<1,0\text{-log}_{10}$ Abfall, 1- bis 2-log_{10} Abfall, 2- bis 3-log_{10} Abfall, usw.) und den in diesen Kategorien erzielten SVR-Raten bestimmt. Die Identifizierung von Prädiktoren des virologischen Ansprechens erfolgte mittels logistischer Regressionsanalyse mit SVR als abhängiger Variable und Behandlungszuordnung, Stratifikationsfaktoren, Krankheitscharakteristika und anderen bekannten prognostischen Faktoren als unabhängige Variablen. Hierbei wurden sowohl univariate als auch multivariable Analysemodelle verwendet. In einem separaten Modell der logistischen Regressionsanalyse wurde zusätzlich der Einfluss des frühen virologischen Ansprechens ($\log_{10}$ Viruslastabfalls in den Wochen 4, 8 und 12 sowie der Zeitpunkt der erstmaligen HCV-RNA Negativierung) zusammen mit Baseline-Faktoren hinsichtlich der Vorhersage einer SVR untersucht. Diese Analyse wurde zusätzlich separat in den Subgruppen der Non-Responder und Relapser durchgeführt.

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zusätzlich zu den FAS und mITT Datensätzen wurden sekundäre Wirksamkeitsendpunkte durch per-protocol Datensätze analysiert. Berücksichtigt wurden Patienten, die die im Protokoll definierten Einschlusskriterien erfüllten. Folgende Gruppen wurden verglichen: 1) Vergleich der Patienten mit frühem virologischen Ansprechen in TW8 und negativen HCV-RNA Testungen bis TW24, die über insgesamt 36 Wochen in Arm 2 bzw. 48 Wochen in Arm 3 behandelt wurden. 2) Vergleich des BOC32/PR12 RGT- Armes mit dem BOC/PR48 Arm bei Patienten mit spätem virologischen Ansprechen nach TW8 und Negativierung der HCV-RNA bis TW12. Zur Charakterisierung der Beziehung zwischen pharmakokinetischen und pharmakogenetischen Variablen mit dem klinischen Outcome wurden explorative Analysen durchgeführt. Andere explorative Analysen 1) Bestimmung der Konkordanz zwischen dem früheren Ansprechen auf die Behandlung (Stratifikationsfaktor) und dem aktuellen virologischen Ansprechen in TW4. Mittels logistischer Regressionsanalysen werden früheres Ansprechen und aktuelles TW4 Ansprechen als Prädiktoren einer SVR untersucht. 2) Genetische Faktoren, wie IL28B Polymorphismen, als Prädiktoren einer SVR werden mittels Häufigkeitstabellen und Modellen der logistischen Regression untersucht. 3) Explorative Analysen mit Verfahren der logistischen Regression wurden durchgeführt, um Patienten zu identifizieren, für die eine kürzere Therapiedauer adäquat ist. Die Bestimmung von SVR-Raten unter Angabe von zweiseitigen 95% Konfidenzintervallen erfolgte unter Berücksichtigung verschiedener demographischer Faktoren, Krankheitscharakteristika und Stratifikationsfaktoren in den folgenden Subgruppenanalysen: -- Ethnischer Hintergrund: Afroamerikaner, Nicht-Afroamerikaner -- Ausgangsviruslast (IU/mL): ≤800.000 und >800.000 -- Geschlecht: Männlich/weiblich -- Alter (Jahre): <40, 40-64, ≥65 -- Gewicht vor Therapie (kg): 40-60kg, >65-85kg, >85-105kg, >105-125kg, <75 vs. ≥75kg -- BMI: ≤25, 25-30, ≥30 -- Thrombozyten (n/uL): <100.000, 100.000-150.000/, 150.000-200.000, >200.000 -- Genotype: 1a,1b bestimmt durch TRUGENE Test und 1a,1b bestimmt durch VIRCO Test -- Frühere Behandlung: PEG2a vs PEG2b -- Früheres Behandlungsergebnis: NonResponse, Relapse, Breakthrough -- Patienten, die unter der Therapie EPO erhielten -- ALT: erhöht, normal -- Gebrauch von Statinen: ja/nein -- Metavir Fibrosescore*: F0,1,2,3,4 and F0/1/2 vs. F3/4

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		-- Verfettungsgrade*: 0%, >0-5%, >5-32%, >32-66%, >66% -- Leberzirrhose ja/nein * Beurteilung der Leberhistologie durch den zentralen Pathologen Folgende Parameter der Medikamentensicherheit wurden bestimmt: Dosismodifikationen und Beendigung der Studienmedikation wegen AEs, therapiebedingte SAEs, Neutrophilenzahl <0,75 x 10⁹/L, und Hämoglobin <10 g/dL. Zusätzlich wurden medikamenteninduzierte Hautveränderungen und hiermit assoziierte AEs, kardiovaskuläre AEs und psychiatrische AEs analysiert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 404 Patienten randomisiert; 403 Patienten erhielten mindestens eine Dosis PEG2b/RBV (FAS) und von diesen 394 Patienten mindestens eine Dosis Boceprevir oder Placebo (mITT). Kontrolle, PR48 (Arm 1) 80 Patienten wurden randomisiert 80 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis PEG2b/RBV (FAS) 78 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir/ Placebo (mITT) 80 Patienten wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt BOC-RGT (Arm 2) 162 Patienten wurden randomisiert 162 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis PEG2b/RBV (FAS) 156 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir/ Placebo (mITT) 162 Patienten wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt BOC/PR48 (Arm 3) 162 Patienten wurden randomisiert 161 Patienten erhielten mindestens 1 Dosis PEG2b/RBV (FAS) 160 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Boceprevir/ Placebo (mITT) 161 Patienten wurden in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Kontrolle, PR48 (Arm 1) 2 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig während der PEG2b/RBV Lead-In Phase wegen Nebenwirkungen (1) und nicht-medizinischer Gründe (1) 55 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig unter der

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung mit PEG2b/RBV plus Boceprevir wegen Nebenwirkungen (1), Therapieversagen (49) und nicht-medizinischer Gründe (5) 3 Patienten traten nicht in das Follow-up ein 2 Patienten beendeten vorzeitig das Follow-up wegen nicht-medizinischer Gründe BOC-RGT (Arm 2) 6 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig während der PEG2b/RBV Lead-In Phase wegen Nebenwirkungen (3) und nicht-medizinischer Gründe (3) 52 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig unter der Behandlung mit PEG2b/RBV plus Boceprevir wegen Nebenwirkungen (10), Therapieversagen (36) und nicht-medizinischer Gründe (6) 11 Patienten traten nicht in das Follow-up ein 5 Patienten beendeten vorzeitig das Follow-up wegen nicht-medizinischer Gründe BOC/PR48 (Arm 3) 1 Patient beendete die Therapie vorzeitig während der PEG2b/RBV Lead-In Phase wegen Nebenwirkungen 55 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig unter der Behandlung mit PEG2b/RBV plus Boceprevir wegen Nebenwirkungen (19), Therapieversagen (29), und nicht-medizinischer Gründe (7) 3 Patienten traten nicht in das Follow-up ein 7 Patienten beendeten vorzeitig das Follow-up wegen nicht-medizinischer Gründe
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen 05.08.2008 und 15.04.2010 durchgeführt. Die Zeit der Studienteilnahme betrug annähernd 72 Wochen. In den Behandlungsarmen über 48 Wochen erfolgte nach einem 24-wöchigen Follow-up die abschließende Untersuchung in Woche 72. Im Falle einer verkürzten Therapie über 36 Wochen (HCV-RNA in Woche 8 und Woche 24 nicht nachweisbar) und einem 24-wöchigen Follow-up wurde die abschließende Untersuchung zur Bestimmung der SVR in Woche 60 durchgeführt. Bei diesen Patienten erfolgte eine zusätzliche Follow-up Untersuchung in Woche 72. Folgende virologische Abbruchkriterien wurden verwendet: Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA in Woche 12 wurden als Therapieversager klassifiziert und beendeten die Behandlung. Patienten mit frühzeitiger Beendigung der Therapie wurden in das Follow-up des jeweiligen Studienarms übernommen und bis zum Erreichen der Woche 72 in ca. 12-wöchigen Intervallen nachbeobachtet. Die mediane Behandlungsdauer im Kontrollarm betrug 104 Tage, im RGT Arm 252 Tage und im 48 Wochen BOC-PR Arm 336 Tage.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraumes erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		last patient last visit plangemäß beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

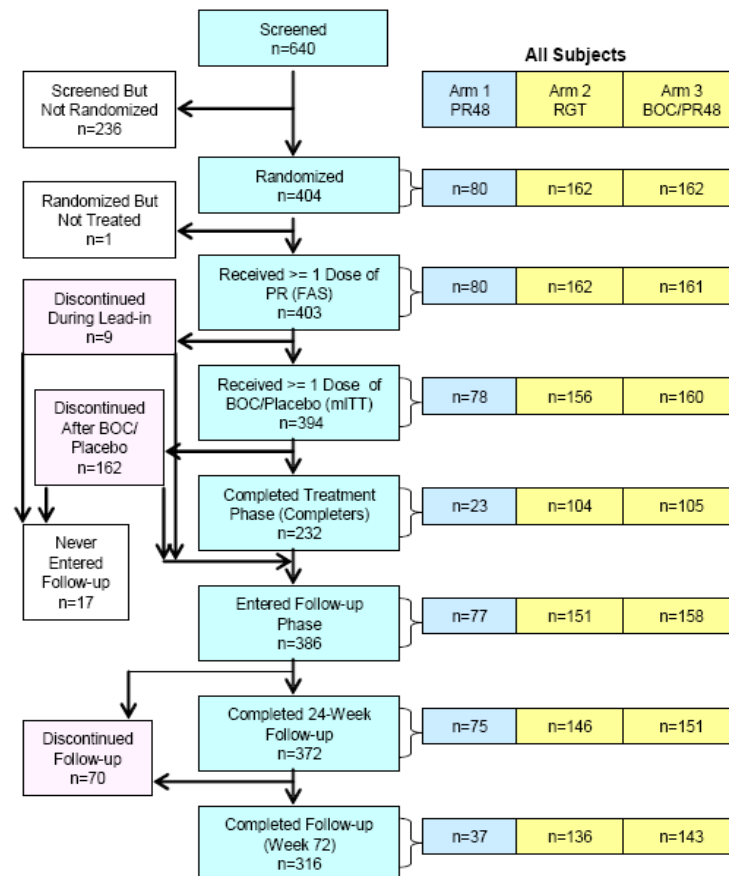


Figure 3 Disposition of Subjects from Screening Through Follow-up Protocol No. P05101. Source: [Section 14.1.5.1](#), [Section 14.1.5.2](#), [Section 14.1.5.4](#), [Section 14.1.5.6](#), [Section 14.1.5.14](#), [Section 14.1.5.16](#), and [Section 14.1.5.18](#).

CONSORT Flow-Chart – Studie RESPOND-2

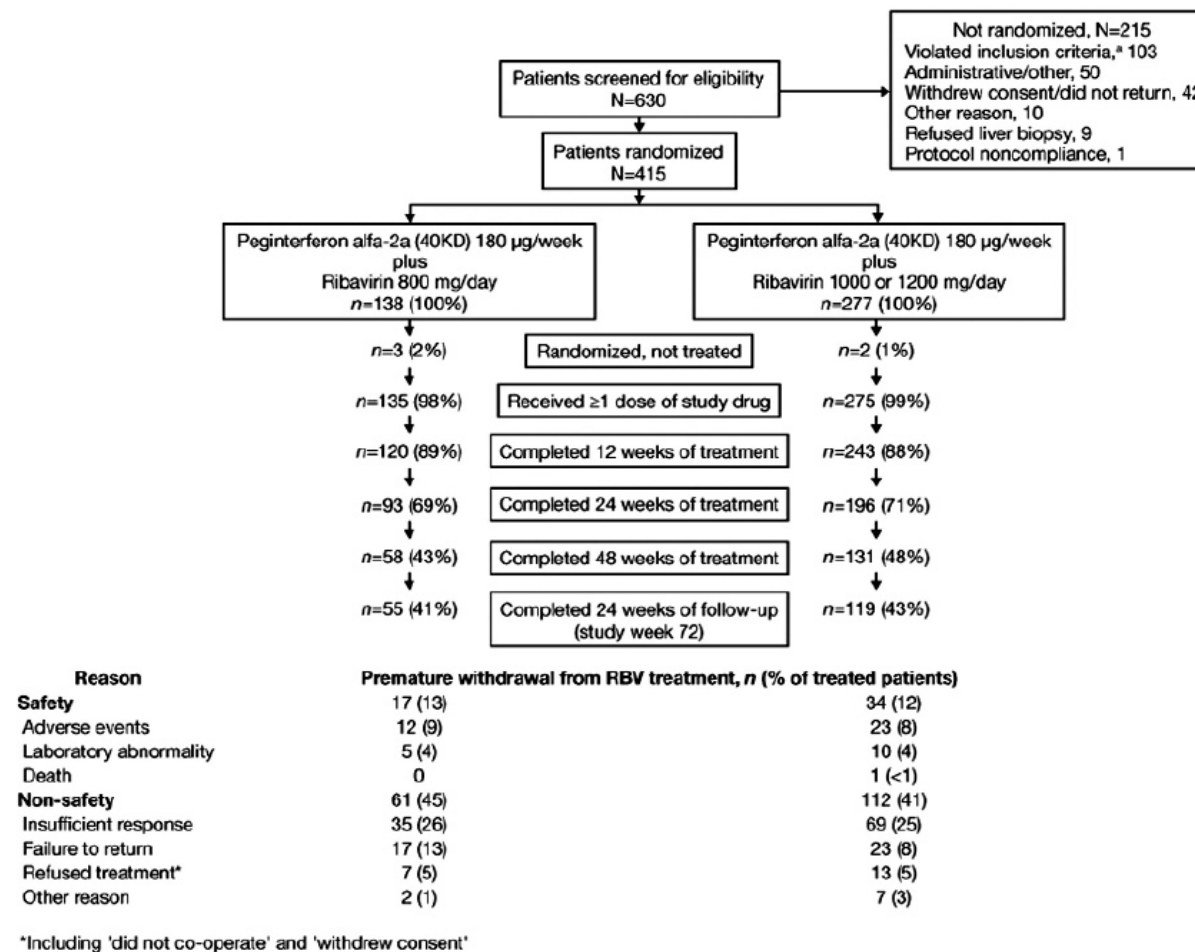
Tabelle 5-28 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rodriguez-Torres 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich von zwei Ribavirin-Dosierungen (fixe Dosis und gewichtsabhängig) bei Patienten mit CHC und HIV-Ko-Infektion.
-	Methoden	
3	Studiendesign	Randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:2
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschluss: Anti-HCV- und HCV-RNA-positiv HCV Genotyp 1 HIV-Erkrankung stabil und CD4+ >100/μL Ausschluss: • Vorherige Behandlung der CHC mit Interferon oder Arzneimittel in Entwicklung • Dekompensierte Lebererkrankung • Andere Lebererkrankung • Hinweis auf Hepatitis A oder B • Laborwerte außerhalb der Norm (Neutrophile, Thrombozyten, Hämoglobin, Serumkreatinin) • Schwere andere Erkrankung, insbesondere psychiatrisch (auch in der Vorgeschichte) • Weitere Gründe
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angaben zur Organisation; USA, Spanien, Portugal
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe A: Täglich 800 mg Ribavirin oral Gruppe B: Täglich 1000mg (<75 kg KG) oder 1200mg (>75 kg KG) oral Alle Patienten erhielten wöchentlich 180μg Peginterferon alfa-2a subkutan. Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität	Primär: SVR24 (keine HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende nachweisbar) Sekundär: RVR, EVR, cEVR, pEVR und Sicherheit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Fallzahl wurde bestimmt, um mit Wahrscheinlichkeit von 0,49 bzw. 0,8 eine Verbesserung von 10% bzw. 15% durch gewichtsabhängig dosiertes Ribavirin nachzuweisen (χ^2 -Test mit zweiseitigem alpha-Level von 0,05). Ausgegangen wurde von 30% SVR-Rate durch fixe Dosis Ribavirin.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angabe
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computer-erzeugte Liste
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach geographischer Region, Ethnie (non-Hispanic African-American) und Zirrhose (ja/nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	allocation concealment
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Liste der Zuteilung beim Sponsor
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die	Verblindung für Patienten und Behandler. Verblindung durch Abgabe von Ribavirin und passenden Placebo-Tabletten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Intervention identisch, lediglich Ribavirin-Dosis unterschiedlich
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	SVR-Raten: Cochran-Mantel-Haensel-Test, stratifiziert
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht relevant
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) randomisiert wurden 415 Patienten (138 Gruppe A, 277 Gruppe B) b) behandelt wurden in Gruppe A 135 Patienten , in Gruppe B 275 Patienten c) Für die Analyse von SVR wurden alle randomisierten und behandelten Patienten berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe A: 3 Patienten ausgeschlossen, weil nicht behandelt; 17 Patienten brachen wegen UE vorzeitig ab, 61 Patienten aus anderen Gründen Gruppe B: 2 Patienten ausgeschlossen, weil nicht behandelt; 34 Patienten brachen wegen UE vorzeitig ab, 69 Patienten aus anderen Gründen
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient wurde im Juni 2006 gescreent, der letzte Patient beendet im April 2009 das Follow-Up.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nach Angaben der Studie wurde die Studie wie geplant beendet, nach dem alle Patienten behandelt und nachbeobachtet wurden.
a: nach CONSORT 2010.		

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



CONSORT Flow Chart – Studie Rodriguez-Torres 2012

Tabelle 5-29 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRINT-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Dies war eine offene, randomisierte Vergleichsstudie mit erwachsenen, therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C des Genotyp 1, in welcher die Sicherheit und Wirksamkeit unterschiedlicher Kombinationstherapien untersucht wurde. Die Studie verglich im ersten Teil (Part I) die Wirksamkeit verglich von 4 verschiedenen Behandlungsschemata einer Kombinationstherapie aus Boceprevir (BOC) plus Standardtherapie aus PEG +RBV im Vergleich zur Standardtherapie alleine gemessen am anhaltenden virologischen Ansprechen 24 Wochen nach Behandlungsende (SVR24). In Part 2 der Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit einer niedrig dosierten Ribavirin-Behandlung in Kombination mit PEG und BOC gegenüber einer normaldosierten Ribavirin-Kombinationstherapie untersucht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, parallele, offene Studie der Phase II. Part I: Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1 zu einer der 5 Behandlungsarme randomisiert. Part II: Patienten wurden im Verhältnis 1:4 zur Standard-Ribavirindosierung oder der Gruppe mit niedriger Ribavirindosierung zugeordnet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C des Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1 • Zirrhose-Status: Patienten mit oder ohne Zirrhose. • Vorbehandlung: therapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Kontraindikation gegen PEG- oder RBV-Behandlung • Lebererkrankung anderer Ätiologie • Bestehende Hepatitis B oder HIV Infektion • Diagnose oder Hinweise einer dekompensierten Zirrhose • Vorangegangene oder bestehende psychische Erkrankung • Vorangegangene oder derzeitige klinische Zustände,

		Erkrankungen oder Medikationen, die zum Studienausschluss führen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	67 Zentren: 43 USA 20 Europa 4 Kanada
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Part 1: Part 1 verglich die Standardtherapie PEG (1.5 µg/kg, 1x pro Woche) plus Ribavirin (800 - 1400 mg/Tag) für 48 Wochen mit 4 Behandlungsschemata, bei denen zusätzlich Boceprevir 800 mg dreimal täglich gegeben wurde. Die 4 Behandlungsschemata umfassten eine Kombinationsstherapie aus Boceprevir (BOC) plus Standardtherapie für 28 oder 48 Wochen, mit oder ohne 4-wöchige <i>Lead-In</i> Phase aus PEG +RBV Gruppe 1 (Kontrolle): PEG + RBV für 48 Wochen Gruppe 2: PEG + RBV + BOC für 28 Wochen Gruppe 3: PEG + RBV 4 Wochen <i>Lead In</i>, anschließend PEG + RBV + BOC für 24 Wochen Gruppe 4: PEG + RBV + BOC für 48 Wochen) Gruppe 5: PEG + RBV 4 Wochen <i>Lead In</i>, anschließend PEG + RBV + BOC für 44 Wochen Patienten der Gruppe 1, die nach 24 Wochen HCV-positiv waren, konnten PEG + RBV + BOC für weitere 24 Wochen erhalten (Cross-Over Gruppe 8). Part 2 Part 2 der Studie erfasste die Sicherheit und Wirksamkeit niedrig dosierten Ribavirins in Kombination mit PEG und BOC: Gruppe 6: PEG + RBV (800-1400 mg/Tag) + BOC für 48 Wochen Gruppe 7: PEG + RBV (400-1000 mg/Tag + BOC für 48 Wochen Alle Patienten wurden für bis zu 72 Wochen nach der Randomisierung nachbeobachtet.

		The diagram illustrates the study timeline for various treatment groups. Key time points are marked at Week 4, Week 28, and Week 48. The groups and their respective treatments are as follows: PR48: Peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg + ribavirin 800-1400 mg per day. 24-week follow-up. PR4/PRB24: Lead-in, Peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg + ribavirin 800-1400 mg per day + boceprevir 800 mg three times per day. 24-week follow-up. PR4/PRB44: Lead-in, Peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg + ribavirin 800-1400 mg per day + boceprevir 800 mg three times per day. 24-week follow-up. PRB28: Peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg + ribavirin 800-1400 mg per day + boceprevir 800 mg three times per day. 24-week follow-up. PRB48: Peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg + ribavirin 800-1400 mg per day + boceprevir 800 mg three times per day. 24-week follow-up. Low-dose PRB48: Peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg + ribavirin 400-1000 mg per day + boceprevir 800 mg three times per day. 24-week follow-up.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielgröße:</u> Der primäre Endpunkt war SVR24, d.h. der Anteil von Patienten mit nicht nachweisbarer HCV RNA 24 Wochen nach Behandlung bis zum Ende der Nachbeobachtung. <u>Sekundäre Zielgrößen:</u> - Viraler Durchbruch definiert als ein Anstieg im 2 log₁₀ der HVC RNA an zwei aufeinanderfolgenden Messpunkten mit einer quantitativen Konzentration von >50000 IU/mL. - SVR12 - Anteil der Patienten mitzeitigem viralen Ansprechen (EVR) <u>Zielkriterien zur Sicherheit:</u> Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE), Begleitmedikation, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen und ärztliche Untersuchungen. UE wurden hinsichtlich ihrer Schwere kategorisiert (mild, moderat, schwerwiegend oder lebensbedrohlich) und die Relation zur Studienmedikation durch den Investigator eingeschätzt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Mit 80 Patienten in jeder Gruppe hat die Studie eine statistische Power von 80%, um einen Unterschied von 22% in der SVR Rate zwischen der Kontrollgruppe und einer der vier Behandlungsgruppen anhand eines zweiseitigen Test ($\alpha=0,05$) festzustellen, unter der Annahme, dass die SVR Rate in der Kontrollgruppe bei 50% liegt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen	Keine Angaben.

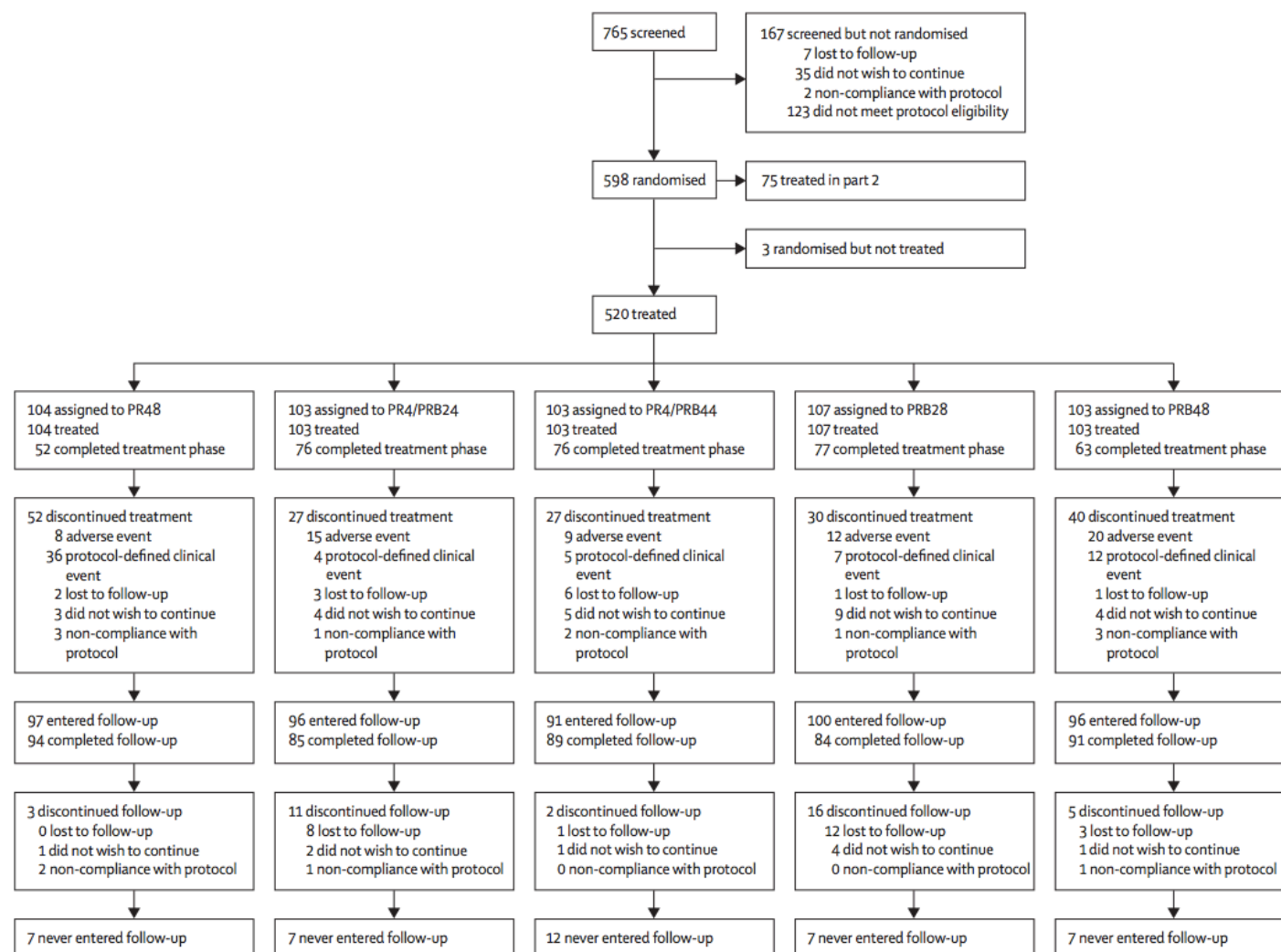
	Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die biostatistische Abteilung des Sponsors erstellte einen computergenerierten, zufälligen Code und übergab diesen an ein externes Randomisierungszentrum (Covance IVRS, Princeton, NJ, USA) zur Durchführung der Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Part I: Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1 zu einer der 5 Behandlungsarme randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte nach Rasse (schwarz / nicht schwarz) und Vorhandensein einer Zirrhose (ja / nein) Part II: Patienten wurden im Verhältnis 1:4 zur Standard- oder der Gruppe mit niedriger RBV Dosierung zugeordnet. Es erfolgte keine Stratifizierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Sobald ein Patient geeignet zur Aufnahme in die Studie war, erhielt das Studienzentrum vom Randomisierungszentrum eine Patientennummer mit der zugeordneten Behandlung. Dies war eine offene Studie, es erfolgte keine Geheimhaltung der Randomisierung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine offene Studie. Es fand keine Verblindung statt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primärer Endpunkt</u> Der primäre Endpunkt SVR24 wurde anhand eines Cochran-Mantel Haenszel Chi-Quadrat Tests analysiert, um die Unterschiede zwischen den Boceprevirgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe - adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren -

		zu berechnen. Da es mehrere Behandlungsgruppen gab, wurde eine Step-Down Methodik angewandt, um Fehler der 1. Art mit einem $\alpha=0,05$ beim Vergleich der Boceprevir-Studienarme mit der Kontrollgruppe auszuschließen. Zuerst wurde die Gruppe 5 mit der Kontrollgruppe 1 hinsichtlich der SVR24 Rate verglichen. Bei Signifikanz ($p<0,05$) wurden jeweils stufenweise, falls signifikant, die Gruppe 4, die Gruppe 3 und zum Schluss die Gruppe 2 mit der Kontrollgruppe 1 verglichen. Sobald ein nicht signifikantes Ergebnis auftrat, wurden keine weiteren Analysen durchgeführt. <u>Sekundäre Endpunkte</u> Alle Untersuchungen, welche die Konzentration der HCV RNA untersuchten, wurden von einem externen, verblindeten unabhängigen Institut analysiert. Exakte zweiseitige 95% KIs der SVR Rate wurden für jede Behandlungsgruppe angegeben, wobei die 95% KIs des Unterschiedes jeder Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe auf einer normalen Approximation basierten. Für den Gruppenunterschied hinsichtlich der SVR wurden nominale p-Werte für jede Behandlungsgruppe versus Kontrollgruppe anhand des Cochran-Mantel-Haenszel adjustierter χ^2 Test berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalyse:</u> • Geschlecht (männlich / weiblich) • Rasse (schwarz / nicht schwarz) • HCV Genotyp (1a / 1b / 1 ohne Subtyp) • Leberhistologie (Zirrhose / keine Zirrhose) • Nüchtern glukose ($< 5,6 / \geq 5,6$ mmol/L) • Baseline HCV RNA ($> 600.000 / \leq 600.000$ IU/mL) • Baseline Thrombozytenzahl ($< 169,5 / 169,5$ bis $< 237,4 / 237,4$ bis $< 305,4 / \geq 305,4 \times 1000$) • Nadir Hämoglobin ($\geq 100 / < 100$ g/L) • Einnahme von Epoetin alpha (ja / nein) Für jede Subgruppe wurden die Odds Ratio und das 95% KI des Behandlungseffektes (Gruppe 3 versus Gruppe 1) basierend auf einem logistischen Regressionsmodell adjustiert nach Stratifikationsfaktoren (Rasse und Zirrhose-Status) angegeben. Die Subgruppen HCV Genotyp, Nüchtern glukose und Thrombozytenzahl waren nicht vorab geplant. Die Thrombozytenzahl beinhaltet eine multivariable logistische Regressionsanalyse als eine kontinuierliche Variable, standardisiert durch die Transformation aller individuellen Werte als $(\text{Wert} - \text{Gesamtmittelwert}) / (\text{Gesamtstandardabweichung})$.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	1 2 3 4 5 6 7 8

	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Randomisiert* 104107103103103165936 Behandlung erhalten 104107103103103165936 Für primären Endpunkt berücksichtigt 104107103107103165936 *3 zusätzliche Patienten wurden randomisiert, aber nicht behandelt. Keine Angaben zur Gruppenzugehörigkeit.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	12345678* Behandlung erhalten104107103103103165936 Behandlung abgeschlossen527776637682815 Behandlung abgebrochen523027402783121 In Woche 24 zu Gruppe 8 gewechselt360000000 UE81215209472 Vordefiniertes klinisches Ereignis07412541615 Lost to Follow Up21316031 Widerruf Consent39445030 Investigatoren-Entscheidung00000001 Verstoß gegen Protokoll31132022 *Cross Over Gruppe 8 beinhaltet Patienten der Gruppe 1, die nach 24 Wochen HCV RNA positiv waren. 12345678* Kein Follow Up97100969691145035 Follow Up abgeschlossen9484859189144132 Follow Up abgebrochen316831050 Lost to Follow Up012831050 Widerruf Consent14211011 Verstoß gegen das Protokoll20110032 *Cross Over Gruppe 8 beinhaltet Patienten der Gruppe 1, die nach 24 Wochen HCV RNA positiv waren.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: Januar 2007 Studienende: August 2008
14b	Informationen, warum die Studie	Die Studie wurde wie geplant beendet.

	endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010. b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. PEG: pegyliertes Interferon , RBV: Ribavirin, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, eRVR: erweiterte virologische Ansprechrage, RNA: Ribonukleinsäure, UE: unerwünschtes Ereignis, BMI: Body Mass Index, IWRS: interaktives Web Response System, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.		

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



CONSORT Flow Chart – Studie SPRINT-1

Tabelle 5-30 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRINT-2 P05216

Item ^a	Charakteristikum	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit einer Therapie mit Boceprevir in Kombination mit PEG2b plus Ribavirin (RBV) mit der aktuellen PEG2b/RBV-Standardtherapie bei therapienaiven Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1. Gezeigt werden sollte die Überlegenheit von zwei Boceprevir-Behandlungen (Gruppe 3 und Gruppe 2) über die Standardtherapie (Gruppe 1) gemessen am dauerhaften virologischen Ansprechen.
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase 3, randomisiert, multizentrisch, doppelblind für Boceprevir oder Placebo in Kombination mit PEG2b und RBV. Ein Parallelgruppendesign wurde verwendet und die Patienten in zwei separate Kohorten eingeschlossen. Nicht-schwarze Patienten (Kohorte 1) und schwarze Patienten (Kohorte 2) wurden im Verhältnis 1:1:1 in die 3 Studienarme randomisiert. Nach Beendigung des Patienteneinschlusses in Kohorte 1, wurde die Rekrutierung in Kohorte 2 fortgesetzt, bis mindestens 150 Patienten (keine Limitierung nach oben) eingeschlossen waren. Bei der Randomisierung in die Studienarme wurde nach hoher (>400.000 IU/mL) vs. niedriger Ausgangsviruslast (≤400.000 IU/mL) sowie nach HCV Genotyp 1a vs. HCV Genotyp 1b Infektion stratifiziert. Patienten mit Genotyp 1 Infektion, die den beiden Subtypen 1a und 1b nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, wurden nach Viruslast stratifiziert in die Studienarme randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Aufgrund der bedeutend geringeren Wirksamkeit der PEG2b/R Standardtherapie in der schwarzen Bevölkerung und ihrer Unterrepräsentierung in den meisten früheren Studien, wurde nach eingehender Diskussion mit den zuständigen Gesundheitsbehörden eine zweite Kohorte mit Patienten mit schwarzer Hautfarbe in das Studienprotokoll aufgenommen und ein Amendment mit erweitertem Datenanalyseplan (DAP) vor Entblindung der Studiendatenbasis vorgelegt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1 • Zirrhose-Status: Patienten mit oder ohne Zirrhose. • Vorbehandlung: therapienaive Patienten - Alter ≥ 18 Jahre <u>Ausschlusskriterien^c:</u> - HIV- oder Hepatitis B-Co-Infektion

		- Vorbehandlung mit einer Hepatitis C Therapie - Hinweise auf eine dekompensierte Lebererkrankung - Vorangegangene oder derzeitige schwerwiegende psychiatrische Erkrankungen - Vorangegangene oder vorliegende einer zum Ausschluss führende Erkrankung, Medikation oder körperliche Verfassung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Xx Studienzentren in USA, Spanien, Puerto Rico, Niederlande, Italien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Belgien, Argentinien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1 (Standardtherapie, Kontrollgruppe) Kombinationstherapie aus: PEG2b 1,5 µg/kg einmal wöchentlich subkutane Injektion RBV oral (gewichtsabhängig 600 – 1.400 mg/Tag) zweimal täglich über 4 Wochen. Anschließend Boceprevir-Placebo in Kombination mit PEG2b + RBV für 44 Wochen. Gruppe 2 (BOC 24 Wochen, Response-gesteuert) Kombinationstherapie aus: PEG2b 1,5 µg/kg einmal wöchentlich subkutane Injektion RBV oral (gewichtsabhängig 600 – 1.400 mg/Tag) zweimal täglich über 4 Wochen. Anschließend Boceprevir 3 x 800 mg / Tag alle 7-9 Stunden in Kombination mit PEG2b + RBV für 24 Wochen. Abhängig vom virologischen Ansprechen in Woche 8 erfolgte die Randomisierung in folgende Unterarme: - HCV-RNA negativ in Woche 8 bis Woche 24: Übergang in Follow up bis Woche 44. - HCV-RNA positiv in Woche 8 oder einer nachfolgenden Untersuchung: Fortsetzung der Therapie mit Placebo + PEG2b + RBV für weitere 20 Wochen. Anschließendes Follow-up über 24 Wochen. Gruppe 3 (BOC 44 Wochen) Kombinationstherapie aus: PEG2b 1,5 µg/kg einmal wöchentlich subkutane Injektion RBV oral (gewichtsabhängig 600 – 1.400 mg/Tag) zweimal täglich über 4 Wochen. Anschließend Boceprevir 3 x 800 mg / Tag alle 7-9 Stunden in Kombination mit PEG2b + RBV für 44 Wochen. Jede Gruppe unterteilte sich in 2 Kohorten: Kohorte I: weiße Patienten Kohorte II: schwarze Patienten

		The diagram illustrates the study timeline for three groups: Control Group 1, Experimental Group 2, and Experimental Group 3. All groups start with a 4-week 'Lead-in period' receiving Peginterferon-ribavirin. At week 4, HCV RNA levels are assessed. Control Group 1 then receives Placebo and peginterferon-ribavirin. Experimental Group 2 receives Boceprevir and peginterferon-ribavirin. Experimental Group 3 receives Placebo and peginterferon-ribavirin. All groups enter a 'Follow-up' phase. HCV RNA levels are assessed at weeks 8-24. Undetectable levels are noted for Control Group 1 and Experimental Group 2, while detectable levels are noted for Experimental Group 3.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt Erreichen einer <i>sustained virologic response</i> (SVR24), definiert als das Erreichen einer nicht nachweisbaren HCV-RNA 24 Wochen nach Ende der Behandlung. Sekundäre Endpunkte 1. Anteil der Patienten mit HCV-RNA < LOD in Woche 72 und 12 Wochen nach Ende der Behandlung (SVR12) 2. Anteil der Patienten mit frühem virologischen Ansprechen (HCV-RNA < LOD während der Behandlung) 3. Anteil der Patienten mit frühem virologischen Ansprechen, die eine SVR erreichten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Das Protokoll wurde 16 Monate nach Beginn der Studie um einen sekundären Studienendpunkt erweitert: Erreichen einer SVR, d.h. einer nicht nachweisbaren HCV-RNA am Ende der 24-wöchigen Follow-up Phase, in einer modifizierten ITT (mITT) Analyse. Der mITT Datensatz berücksichtigte alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Boceprevir (experimentelle Arme) oder Placebo (Kontrollarm) erhalten hatten. Die mITT Analyse wurde aus den folgenden Gründen implementiert: a) In der klinischen Praxis werden Ärzte Boceprevir nur dann verabreichen, wenn die 4-wöchige Lead-In Phase mit PEG2b/RBV allein erfolgreich abgeschlossen wurde. Bezogen auf den hier untersuchten Wirkstoff Boceprevir ist diese Patientengruppe als "wahre ITT Population" anzusehen. b) Aufgrund der verblindeten Durchführung kann ein Bias durch den Ausschluss randomisierter Patienten, die nicht mindestens eine Dosis Boceprevir/Placebo erhalten haben, ausgeschlossen werden. c) Patienten, die nicht in die experimentelle Therapiephase eintraten, können - insbesondere im Falle einer Imbalance dieser Patienten in den 3 Studienarmen - die Ergebnisse verzerren. d) 4) Die Bildung dieser mITT Population ist der konsequentere Ansatz hinsichtlich der Ziele, einerseits Informationen während der Lead-In Phase zu gewinnen und andererseits die Bestimmung des Nutzens bzw. der Risiken einer Boceprevir add-on Gabe zur Standardtherapie zu optimieren.

7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<u>Kohorte I:</u> Unter der Annahme einer SVR von 45% in der Kontrollgruppe 1 der nicht-schwarzen Kohorte wurde eine Fallgröße von 310 Patienten pro Gruppe berechnet, um basierend auf einem zweiseitigen Chi-Quadrat-Test mit einem alpha-Level von 0,05 einen absoluten Anstieg von 13% in der Rate der SVR zwischen Gruppe 3 und Gruppe 1 mit einer statistische Power von 90% zu detektieren. <u>Kohorte II:</u> Mit 50 Patienten pro Gruppe konnte unter der Annahme einer SVR Rate von 50% in der schwarzen Kohorte die wahre SVR-Rate mit einer Abweichung von $\pm 14\%$ ermittelt werden (zweiseitiges 95% Konfidenzintervall).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Beurteilung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten erfolgte während der Studiendurchführung regelmäßig durch ein Data Review Advisory Board. Nach jedem Review wurde vom Advisory Board die Fortsetzung des Studienprogramms, wie ursprünglich geplant, empfohlen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors für die zentrale Randomisierungseinrichtung erstellt worden war.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde für die Kohorten 1 und 2 separat durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und nach folgenden Kriterien stratifiziert: Ausgangsviruslast: Hohe Ausgangsviruslast (>400.000 IU/mL) versus niedriger Ausgangsviruslast (≤ 400.000 IU/mL) basierend auf den HCV-RNA Ergebnissen des Screening. HCV Genotyp: GT1a versus GT1b. Patienten mit GT1 ohne eindeutige Zuordnung der Subtypen wurden in einen der 3 Studienarme randomisiert und nach Viruslast stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives <i>Voice Response System</i> (IVRS). Die Patienten wurden zufällig einem der 3 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer. Im nächsten Schritt erhielten die Patienten Behälter mit Placebo oder Boceprevir mit einer durch das IVRS festgelegten Nummerierung. Die Geheimhaltung der Behandlung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle von Nebenwirkungen, die eine Entblindung erforderten, aufgehoben werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors für die zentrale Randomisierungseinrichtung erstellt worden war. Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives <i>Voice Response System</i> (IVRS). Die Patienten wurden zufällig einem der 3 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer.

11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bezüglich der Boceprevir-Studienmedikation waren Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Placebo-Präparat von Boceprevir war identisch in Aussehen, Form und Größe, war identisch verpackt und wurde nach demselben Dosierungsschema verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden für jeden Studienarm mittels deskriptiv statistischer Maße (n, %) dargestellt. Die Berechnung der SVR-Raten basierte auf dem <i>“last observation carried forward (LOCF) Ansatz“</i>, in dem die in der Follow up Woche 12 erhobenen HCV-RNA Ergebnisse auf die Follow up Woche 24 übertragen wurden, falls in Woche 24 die HCV-RNA Ergebnisse fehlten. Alle statistischen Vergleiche der primären und sekundären Wirksamkeitsanalyse wurden mit dem zweiseitigen Cochran-Mantel Haenszel (CMH) Chi-Quadrat Test (adjustiert für die vor Studienbeginn definierten Baseline-Stratifiktionsfaktoren) durchgeführt. Primärer Endpunkt Zur Kontrolle des Fehlers der 1. Art beim Vergleich der beiden Boceprevir-Studienarme mit der Kontrollgruppe, wurde in der primären Wirksamkeitsanalyse ein <i>„Step Down“</i> Ansatz verwendet. Im ersten Schritt wurde die experimentelle Gruppe 3 mit dem Kontrollarm (Gruppe 1) im zweiseitigen CMH-Chi-Quadrat Test unter Berücksichtigung der Baseline-Stratifiktionsfaktoren verglichen. Im Falle eines p-Wertes $< 0,05$ im Sinne einer Überlegenheit der Gruppe 3 wurde im nächsten Schritt der die experimentelle Gruppe 2 mit dem Kontrollarm (Gruppe 1) mittels CMH-Test verglichen. Im Falle eines p-Wertes $< 0,05$ war die überlegene Wirksamkeit der Gruppe 2 ebenfalls erwiesen. Im Falle signifikanter Unterschiede in der primären Analyse der Wirksamkeit wurde der <i>Step-Down</i> Ansatz bei der mITT Analyse wiederholt. Das schloss Patienten ein, die mindestens eine Dosis der randomisierten Medikation erhalten hatten. Zur Bestimmung der Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Boceprevir-Therapieregimen wurden Unterschiede zwischen den SVR-Raten durch Bestimmung der 95%-Konfidenzintervalle ermittelt (normale Approximation binärer Daten). Sekundäre Endpunkte Für die Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte virologisches Ansprechen zum Zeitpunkt 12 Wochen Follow-up und Woche 72 nach Randomisierung wurden mit den gleichen

		statistischen Verfahren durchgeführt. Die Beziehung zwischen dem frühen virologischen Ansprechen und dem Erreichen einer SVR wurde durch den Anteil der Patienten mit SVR ermittelt, die in den Therapiewochen 2, 4, 8 oder 12 eine Negativierung der HCV-RNA erreicht hatten. Die Konkordanz zwischen dem virologischen Ansprechen zum Zeitpunkt Woche 12 des Follow-up und der Woche 72 nach Randomisierung wurde durch den Anteil der Patienten mit negativer HCV-RNA zu beiden Zeitpunkten bestimmt. Der Einfluss des virologischen Ansprechens während der vierwöchigen PEG2b/RBV Lead-in Phase auf die SVR-Raten wurde durch den Viruslastabfall ab Baseline bis Woche 4 (kategorisiert als $<1 \log_{10}$ Abfall, 1 bis $2 \log_{10}$ Abfall, 2 bis $3 \log_{10}$ Abfall, usw.) und den in diesen Kategorien erzielten SVR-Raten bestimmt. Die Identifizierung von Prädiktoren des virologischen Ansprechens erfolgte mittels logistischer Regressionsanalyse mit SVR als abhängiger Variable und Behandlungszuordnung, Stratifikationsfaktoren, Krankheitscharakteristika und anderen bekannten prognostischen Faktoren als unabhängige Variablen. Hierbei wurden sowohl univariate als auch multivariable Analysemodelle verwendet. In einem separaten Modell der logistischen Regressionsanalyse wurde zusätzlich der Einfluss des frühen virologischen Ansprechens ($\log_{10}$ Viruslastabfall in den Wochen 4, 8 und 12 sowie der Zeitpunkt der erstmaligen HCV-RNA Negativierung) zusammen mit Baseline-Faktoren hinsichtlich der Vorhersage einer SVR untersucht.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: • Rasse: schwarz, nicht- schwarz • Ethnische Gruppe: lateinamerikanisch, Afroamerikaner, andere • Ausgangsviruslast: ≤ 400.000 und > 400.000 IU/mL • Geschlecht: männlich, weiblich • Alter: ≤ 40, > 40 Jahre und in 10-Jahres Schritten • Gewicht: 40-50 kg, $> 50-65$ kg, $> 65-80$ kg, $> 80-105$ kg, $> 105-125$ kg, < 75 und ≥ 75 kg • BMI: ≤ 20, $> 20-25$, $> 25-30$, ≥ 30 • Thrombozyten (n/uL): ≤ 150.000 und > 150.000 • Genotyp: 1a,1b bestimmt durch TRUGENE Test und 1a,1b bestimmt durch VIRCO Test • Opioid Substitution: ja, nein • ALT: erhöht, normal • Gebrauch von Statinen: ja, nein • Metavir Fibrosescore: F0,1,2,3,4 und F0/1/2 vs. F3/4 • Leber-Verfettungsgrade: 0,1,2,3 • Metavir Aktivitätsscore: 0,1,2 SVR Raten und das zweiseitigen 95% KI werden für die oben definierten Subgruppen für jeden Behandlungsarm getrennt

		nach Kohorten angegeben.																																																																																																									
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																																																																																																										
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 1.099 Patienten randomisiert; 1.097 Patienten erhielten mindestens eine Dosis PEG2b/RBV und 1.048 Patienten mindestens eine Dosis Boceprevir oder Placebo. <table><thead><tr><th></th><th colspan="3">Kohorte I</th><th colspan="3">Kohorte II</th></tr><tr><th></th><th>Gruppe 1 Pla+PEG+RBV</th><th>Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen</th><th>Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen</th><th>Gruppe 1 Pla+PEG+RBV</th><th>Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen</th><th>Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen</th></tr></thead><tbody><tr><td>Randomisiert</td><td>312</td><td>316</td><td>312</td><td>52</td><td>52</td><td>55</td></tr><tr><td>RBV+ PEG erhalten</td><td>311</td><td>316</td><td>311</td><td>52</td><td>52</td><td>55</td></tr><tr><td>Boc/Pla erhalten</td><td>297</td><td>303</td><td>299</td><td>47</td><td>47</td><td>55</td></tr><tr><td>Für primären Endpunkt berücksichtigt</td><td>311</td><td>316</td><td>311</td><td>52</td><td>52</td><td>55</td></tr></tbody></table>		Kohorte I			Kohorte II				Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen	Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen	Randomisiert	312	316	312	52	52	55	RBV+ PEG erhalten	311	316	311	52	52	55	Boc/Pla erhalten	297	303	299	47	47	55	Für primären Endpunkt berücksichtigt	311	316	311	52	52	55																																																															
	Kohorte I			Kohorte II																																																																																																							
	Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen	Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen																																																																																																					
Randomisiert	312	316	312	52	52	55																																																																																																					
RBV+ PEG erhalten	311	316	311	52	52	55																																																																																																					
Boc/Pla erhalten	297	303	299	47	47	55																																																																																																					
Für primären Endpunkt berücksichtigt	311	316	311	52	52	55																																																																																																					
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table><thead><tr><th></th><th colspan="3">Kohorte I</th><th colspan="3">Kohorte II</th></tr><tr><th></th><th>Gruppe 1 Pla+PEG+RBV</th><th>Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen</th><th>Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen</th><th>Gruppe 1 Pla+PEG+RBV</th><th>Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen</th><th>Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen</th></tr></thead><tbody><tr><td>Behandlung abgeschlossen</td><td>148</td><td>205</td><td>190</td><td>11</td><td>24</td><td>25</td></tr><tr><td>Behandlung abgebrochen</td><td>163</td><td>111</td><td>121</td><td>41</td><td>28</td><td>30</td></tr><tr><td>unerwünschte Ereignisse</td><td>45</td><td>37</td><td>51</td><td>12</td><td>8</td><td>9</td></tr><tr><td>Therapieversagen</td><td>92</td><td>42</td><td>33</td><td>25</td><td>13</td><td>14</td></tr><tr><td>nicht-medizinische Gründe</td><td>26</td><td>32</td><td>37</td><td>4</td><td>7</td><td>7</td></tr></tbody></table> <table><thead><tr><th></th><th colspan="3">Kohorte I</th><th colspan="3">Kohorte II</th></tr><tr><th></th><th>Gruppe 1 Pla+PEG+RBV</th><th>Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Weeks</th><th>Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen</th><th>Gruppe 1 Pla+PEG+RBV</th><th>Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Weeks</th><th>Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen</th></tr></thead><tbody><tr><td>Kein Follow Up</td><td>33</td><td>21</td><td>20</td><td>10</td><td>8</td><td>2</td></tr><tr><td>Follow Up begonnen</td><td>278</td><td>295</td><td>291</td><td>42</td><td>44</td><td>53</td></tr><tr><td>Follow Up abgeschlossen</td><td>207</td><td>252</td><td>266</td><td>28</td><td>38</td><td>46</td></tr><tr><td>Follow Up abgebrochen</td><td>71</td><td>43</td><td>25</td><td>14</td><td>6</td><td>7</td></tr><tr><td>unerwünschte Ereignisse</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>nicht-medizinische Gründe</td><td>69</td><td>42</td><td>24</td><td>14</td><td>6</td><td>7</td></tr></tbody></table>		Kohorte I			Kohorte II				Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen	Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen	Behandlung abgeschlossen	148	205	190	11	24	25	Behandlung abgebrochen	163	111	121	41	28	30	unerwünschte Ereignisse	45	37	51	12	8	9	Therapieversagen	92	42	33	25	13	14	nicht-medizinische Gründe	26	32	37	4	7	7		Kohorte I			Kohorte II				Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Weeks	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen	Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Weeks	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen	Kein Follow Up	33	21	20	10	8	2	Follow Up begonnen	278	295	291	42	44	53	Follow Up abgeschlossen	207	252	266	28	38	46	Follow Up abgebrochen	71	43	25	14	6	7	unerwünschte Ereignisse	2	1	1	0	0	0	nicht-medizinische Gründe	69	42	24	14	6	7
	Kohorte I			Kohorte II																																																																																																							
	Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen	Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen																																																																																																					
Behandlung abgeschlossen	148	205	190	11	24	25																																																																																																					
Behandlung abgebrochen	163	111	121	41	28	30																																																																																																					
unerwünschte Ereignisse	45	37	51	12	8	9																																																																																																					
Therapieversagen	92	42	33	25	13	14																																																																																																					
nicht-medizinische Gründe	26	32	37	4	7	7																																																																																																					
	Kohorte I			Kohorte II																																																																																																							
	Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Weeks	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen	Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Weeks	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen																																																																																																					
Kein Follow Up	33	21	20	10	8	2																																																																																																					
Follow Up begonnen	278	295	291	42	44	53																																																																																																					
Follow Up abgeschlossen	207	252	266	28	38	46																																																																																																					
Follow Up abgebrochen	71	43	25	14	6	7																																																																																																					
unerwünschte Ereignisse	2	1	1	0	0	0																																																																																																					
nicht-medizinische Gründe	69	42	24	14	6	7																																																																																																					
14	Aufnahme / Rekrutierung																																																																																																										

14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 05.08.2008 Studienende: 19.05.2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010. b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidität, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. PEG: pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, BOC: Boceprevir, Pla: Placebo, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, eRVR: erweiterte virologische Ansprechrate, RNA: Ribonukleinsäure, BMI: Body Mass Index, IWRS: interaktives Web Response System, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.		

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

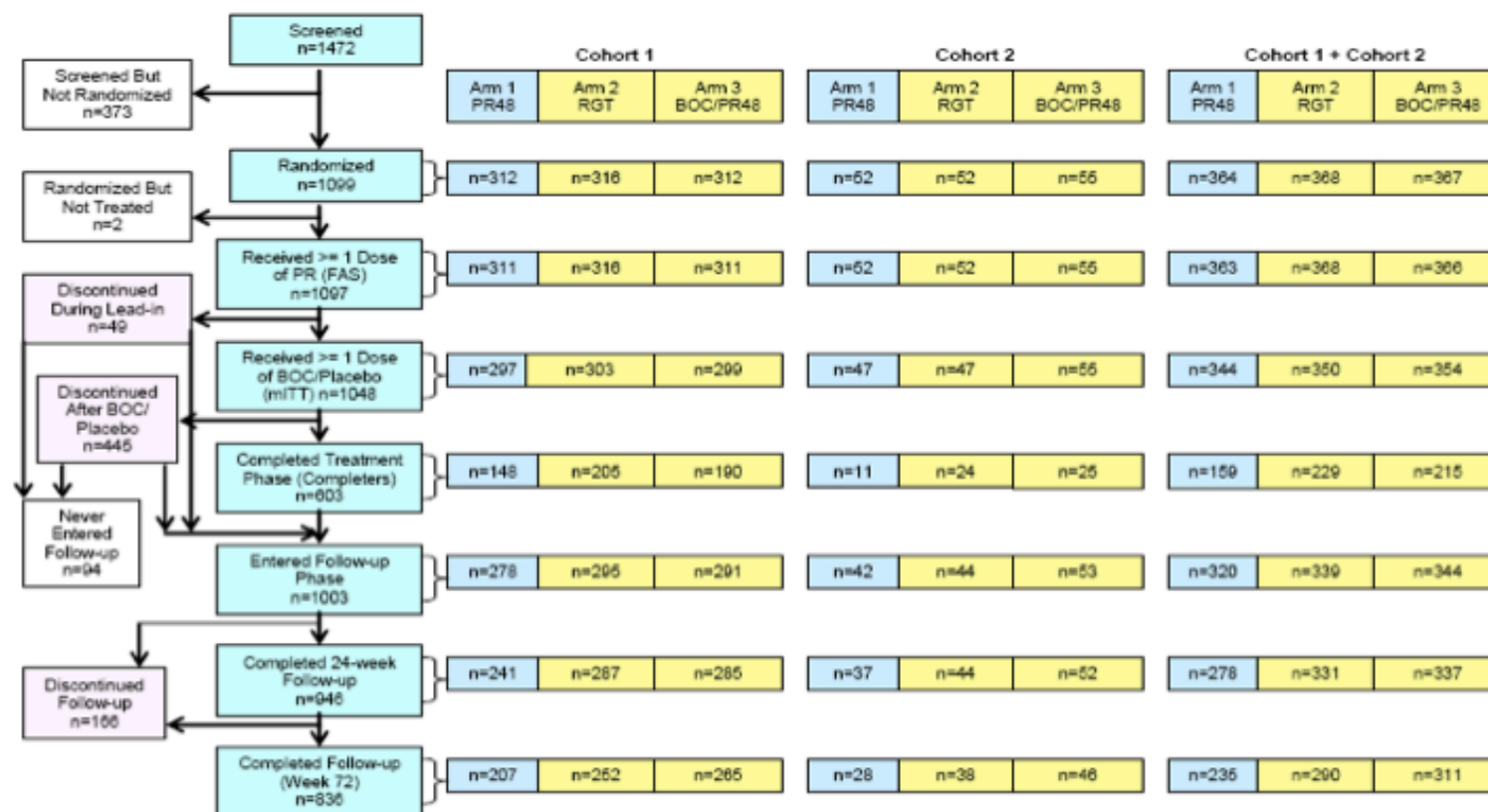


Figure 2 Disposition of Cohort 1 (White), Cohort 2 (Black), and Cohort 1 Plus Cohort 2 From Screening Through Follow-Up
Protocol No. P05216. Source Data: [Section 14.1.5.1](#) through [Section 14.1.5.52](#), [Section 16.2.4.2](#).

CONSORT Flow Chart – Studie SPRINT-2

Tabelle 5-31 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sulkowski 2013a

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Diese Placebo-kontrollierte Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer Triple-Therapie von Boceprevir in Kombination mit PEG2b/RBV versus PEG2b/RBV allein bei Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 und einer HIV Co-Infektion hinsichtlich SVR24 und unerwünschter Ereignisse.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, parallele, multi-zentrische Studie der Phase II. Patienten wurden im Verhältnis 1:2 zu Placebo + PEG2b/RBV (Kontrolle) oder Boceprevir + PEG2b/RBV zugeordnet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1 mit einer HIV Co-Infektion.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1 mit einer HIV Co-Infektion • Zirrhose-Status: mit oder ohne Zirrhose. • Viruslast: ≥ 10.000 IU/mL. • Vorbehandlung: therapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Hepatitis B Infektion • Einnahme von Reverse Transkriptase – Inhibitoren • Anzeichen einer Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	30 Studienzentren. Keine Angaben zum Ort der Studiendurchführung.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Alle Patienten erhielten über einen Zeitraum von 4 Wochen die PEG2b/RBV und anschließend für 44 Wochen die Behandlung entsprechend ihrer Randomisierung: Gruppe A (Kontrolle): PLA/PEG2b/RBV Gruppe B: BOC/PEG2b/RBV Patienten der Kontrollgruppe, die in Woche 24 ein Behandlungsversagen zeigten, hatten die Möglichkeit in einen Crossover-Arm zu wechseln und BOC/PEG2b/RBV über 44 Wochen zu erhalten.

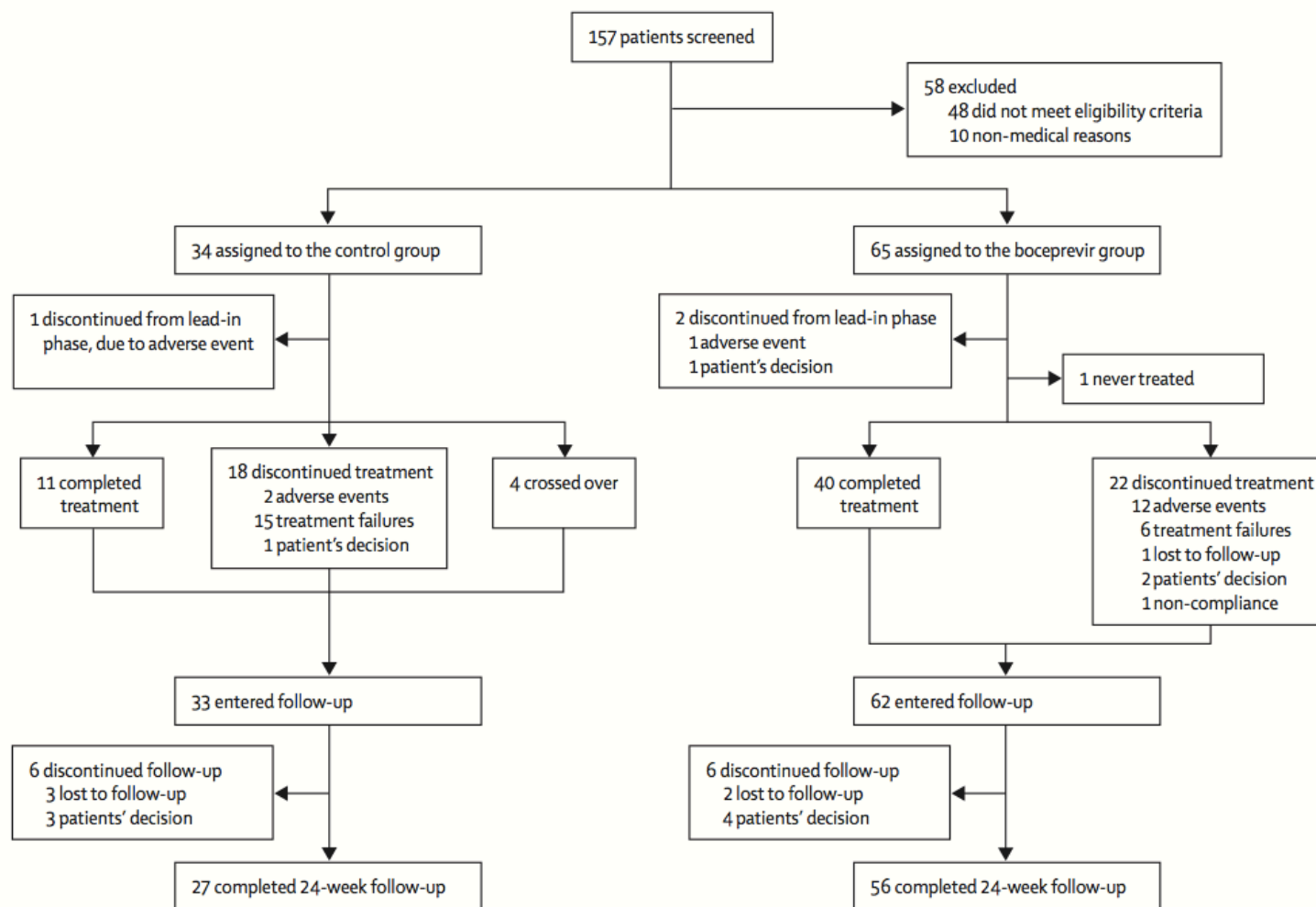
		<u>Boceprevir</u>: 800 mg oral 3x am Tag alle 7-9 Stunden <u>Pegyliertes Interferon alpha-2b</u>: 1,5 µg/kg 1x pro Woche als subkutane Injektion <u>Ribavirin</u>: gewichtsabhängig 600 – 1400 mg täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen <u>Plazebo</u>: Identisch aussehendes Plazebo-Präparat für Boceprevir wurde in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> - Anteil der Patienten mit SVR24 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit SVR12 - Anteil der Patienten mit frühem virologischen Ansprechen (EVR) - Veränderung der HCV RNA Level vom Ausgangswert bis Woche 4 - Anteil der Patienten mit viralem Durchbruch oder nicht vollständigem virologischen Ansprechen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde geplant, 33 Patienten in die Kontrollgruppe und 66 Patienten in die Boceprevir-Gruppe einzuschließen, um mit einer statistischen Power von 80% unter Annahme einer SVR Rate von 25% in der Kontrollgruppe unter Anwendung eines zweiseitigen Chi-Quadrat Tests mit einem alpha von 0,05 einen Unterschied von mindestens 30% in der SVR Rate zwischen den Gruppen zu detektieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden zwei Zwischenanalysen geplant: eine zum Ende der Behandlung und eine in der Follow up Woche 12. Zudem wurde eine <i>post hoc</i> Analyse in Follow up Woche 24 durchgeführt, in der die SVR Rate stratifiziert nach antiviraler Behandlung analysiert wurde, um die Interaktion von Boceprevir mit HIV Protease Inhibitoren zu untersuchen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels interaktivem Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: - Metavir Score (F3/4 versus F0-2) - Ausgangs HCV RNA Level (<800.000 versus ≥800.000 IU/mL)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter;	Die Randomisierung erfolgte mittels interaktivem Voice Response System (IVRS). Ein Computer-generierter Code wurden durch den Sponsor übermittelt.

	zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mittels interaktivem <i>Voice Response System</i> (IVRS). Ein Computer-generierter Code wurden durch den Sponsor übermittelt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine doppel-blinde Studie. Probanden, Investigatoren, Behandler, Sponsoren und alle in die Studie involvierten Personen waren bis zur finalen Datenbankschließung verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Präparate von Boceprevir waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach demselben Dosierungsschema verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse des primären Endpunktes:</u> Ein zweiseitiger Cochran-Mantel Haenszel Chi-Quadrat Test, adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren wurde mit einem alpha von 0,05 verwendet, um den primären Endpunkt SVR24 zu analysieren.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Eine logistische Regressionsanalyse wurden durchgeführt, um prognostische, behandlungsunabhängige Faktoren zu identifizieren, die mit der SVR24 assoziiert sind. Untersuchte Variablen umfassten: - Behandlungsgruppe - HCV RNA - Geschlecht - Alter - Gesicht - Ethnische Gruppe - BMI - Thrombozytenzahl - CD4 Zellzahl - ALT Konzentration - HCV Genotyp - IL28 Genotyp - Metavir Fibrose Score - Steatosis Score

		Es wurde ein schrittweise Prozedur (bidirektionale Elimination) gewählt. Ein p-Wert von $<0,1$ wurde als Grenzwert definiert, bei dem Faktoren in die finale Analyse eingeschlossen wurden.																																	
Resultate																																			
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	.																																	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es wurden 157 Patienten gescreent, von denen 58 Patienten nicht den Einschlusskriterien entsprachen oder aus nicht-medizinischen Gründen nicht in die Studie eingeschlossen wurden. 99 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und randomisiert: 34 Patienten in der Kontrollgruppe (Gruppe A) und 65 Patienten in die Boceprevir-Gruppe (Gruppe B). Ein Patient der Gruppe B erhielt keine Studienmedikation (Gründe nicht angegeben) und wurde aus der Analyse des primären Endpunktes ausgeschlossen. Die Intent-to-Treat Population umfasste demnach: Gruppe A: 34 Patienten Gruppe B: 64 Patienten																																	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table> <thead> <tr> <th></th><th>Gruppe A</th><th>Gruppe B</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten in ITT:</td><td>34</td><td>64</td></tr> <tr> <td>Abbruch während Lead In:</td><td>1</td><td>2</td></tr> <tr> <td>- unerwünschte Ereignisse:</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr> <td>- Patientenentscheidung:</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Vorzeitiger Abbruch:</td><td>18</td><td>22</td></tr> <tr> <td>- unerwünschtes Ereignis:</td><td>2</td><td>12</td></tr> <tr> <td>- Behandlungsversagen:</td><td>15</td><td>6</td></tr> <tr> <td>- Patientenentscheidung:</td><td>1</td><td>2</td></tr> <tr> <td>- Lost to follow up:</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>- nicht compliant:</td><td>0</td><td>1</td></tr> </tbody> </table>		Gruppe A	Gruppe B	Patienten in ITT:	34	64	Abbruch während Lead In:	1	2	- unerwünschte Ereignisse:	1	1	- Patientenentscheidung:	0	1	Vorzeitiger Abbruch:	18	22	- unerwünschtes Ereignis:	2	12	- Behandlungsversagen:	15	6	- Patientenentscheidung:	1	2	- Lost to follow up:	0	1	- nicht compliant:	0	1
	Gruppe A	Gruppe B																																	
Patienten in ITT:	34	64																																	
Abbruch während Lead In:	1	2																																	
- unerwünschte Ereignisse:	1	1																																	
- Patientenentscheidung:	0	1																																	
Vorzeitiger Abbruch:	18	22																																	
- unerwünschtes Ereignis:	2	12																																	
- Behandlungsversagen:	15	6																																	
- Patientenentscheidung:	1	2																																	
- Lost to follow up:	0	1																																	
- nicht compliant:	0	1																																	
14	Aufnahme / Rekrutierung																																		
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: November 2009 Abschluss letzter Patient: Mai 2012																																	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.																																	
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.																																			

BOC: Boceprevir, PLA: Plazebo, PEG2b: Pegyliertes Interferon alpha-2b, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, LOD: Limit of Detection.

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



CONSORT Flow Chart – Studie Sulkowski 2013a

Tabelle 5-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sulkowski 2013b

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Diese Placebo-kontrollierte Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer Triple-Therapie von Telaprevir in Kombination mit PEG2a/RBV versus PEG2a/RBV allein bei Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 und einer HIV Co-Infektion. Es wurde keine formale statistische Hypothese untersucht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, parallele, multi-zentrische Studie der Phase IIa. Patienten wurden in zwei Kohorten unterteilt: Kohorte A: Patienten, die keine antivirale Therapie erhalten. Patienten der Kohorte A wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Gruppen verteilt. Kohorte B: Patienten, die eine der beiden spezifizierten antiviralen Therapien erhalten. Patienten der Kohorte B wurden im Verhältnis 2:1 zum Telaprevir- oder Placebo-Arm randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1 mit einer HIV Co-Infektion.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> - Alter: ≥ 18 Jahre. - Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1 mit einer HIV Co-Infektion - Zirrrose-Status: mit oder ohne Zirrrose. - Viruslast: ≥ 10.000 IU/mL. - Vorbehandlung: therapienaive Patienten - HIV Infektion: Patienten der Kohorte A: CD4 Zellzahl von $>0,5 \times 10^9$ Zellen/L und HIV RNA <100.000 Kopien/mL; keine antivirale Therapie Patienten der Kohorte B: CD4 Zellzahl von $>0,3 \times 10^9$ Zellen/L und HIV RNA <50 Kopien/mL; Erhalt einer spezifizierten antiviralen Therapie <u>Ausschlusskriterien^c:</u> - Hepatische Dekompensation - Andere signifikante Lebererkrankungen - Krebs innerhalb der letzten 5 Jahre

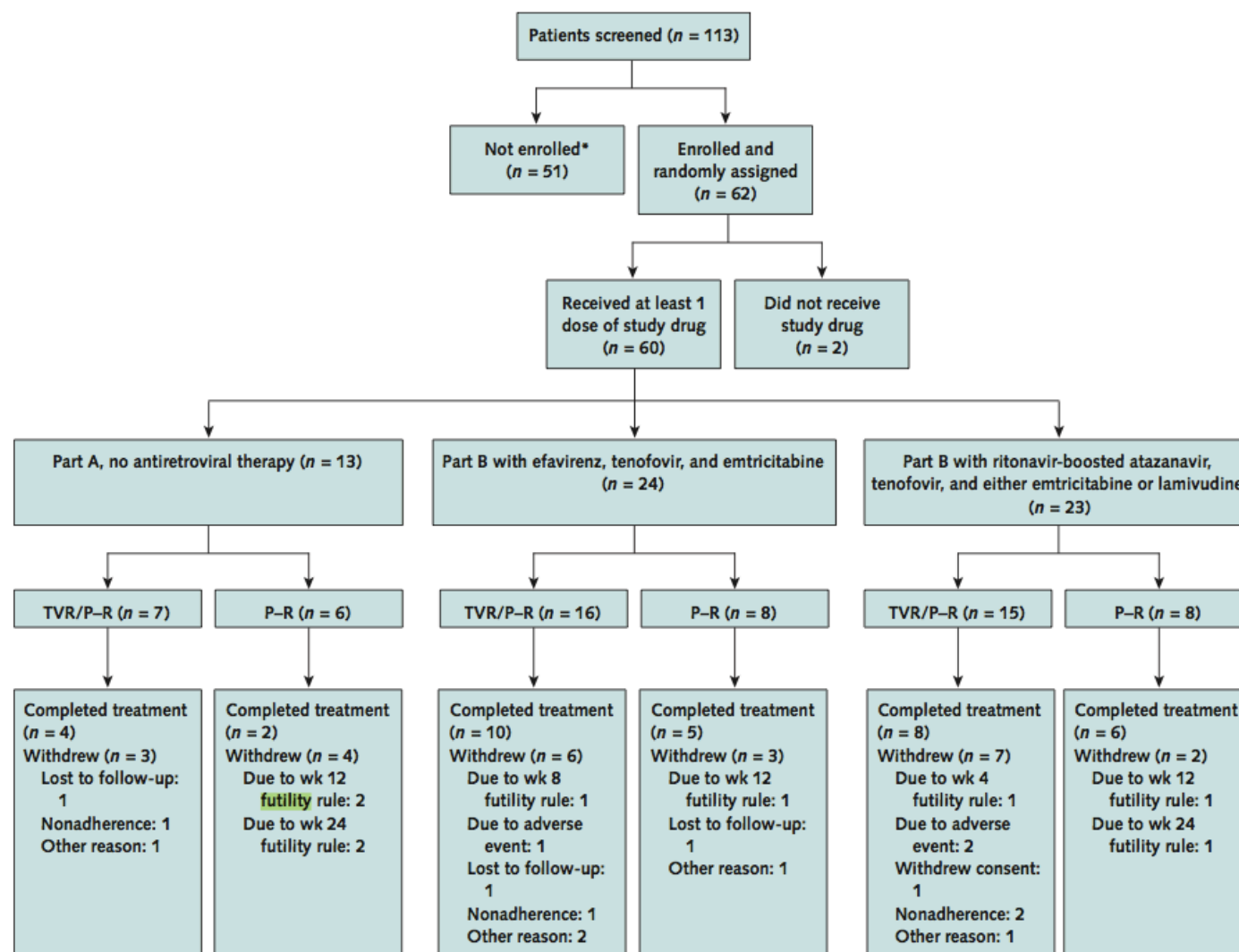
		• Signifikante kardiale Dysrhythmie • Aktive, mit AIDS in Zusammenhang stehende Leiden innerhalb der letzten 6 Monate
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	16 Studienzentren in USA, Frankreich, Deutschland, Spanien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten erhielten über einen Zeitraum von 12 Wochen die PEG2b/RBV und anschließend für 44 Wochen die Behandlung entsprechend ihrer Randomisierung: Gruppe A: TEL/PEG2a/RBV Gruppe B (Kontrolle): PLA/PEG2a/RBV Im Anschluss erhielten alle Patienten für weitere 36 Wochen PEG2a/RBV. <u>Telaprevir:</u> 750 mg (1125 mg bei Patienten, die Efavirenz-basierte antivirale Therapie erhielten) oral alle 8 Stunden <u>Pegyliertes Interferon alpha-2a:</u> 180 µg 1x pro Woche als subkutane Injektion <u>Ribavirin:</u> täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen: 800 mg für Patienten in USA Gewichtsabhängige Dosierung bei Patienten in Europa: 1000 mg für Patienten mit <75 kg Körpergewicht 1200 mg für Patienten mit ≥75 kg Körpergewicht <u>Plazebo:</u> Identisch aussehendes Plazebo-Präparat für Telaprevir wurde in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> - HCV RNA Level nach 12 Wochen Behandlung <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - HCV RNA Level nach 4 Wochen Behandlung - Anteil der Patienten mit SVR in Woche 4 und 12 - Anteil der Patienten mit SVR24 - Anteil der Patienten mit SVR12 - Anteil der Patienten mit Relapse <u>Zielkriterien zur Sicherheit:</u> Unerwünschte Ereignisse wurden vom Tag der ersten Dosis bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis erfasst. Die Schwere der UEs wurde (außer Hautausschlag) entsprechend der „<i>Division of AIDS Table 1 for grading the severity of adult and pediatric adverse events Version 1.0</i>“ kategorisiert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde so gewählt, dass Aussagen zur Sicherheit, Pharmakokinetik und antiviralen Aktivität von Telaprevir für zukünftige Studien abgeleitet werden können. Es wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt.

7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden vier Zwischenanalysen durchgeführt. Die ersten beiden waren per Protokoll definiert und wurden nachdem 20 bzw. 40 Patienten 8 Wochen Behandlung abgeschlossen hatten, durchgeführt. Diese beiden Analysen waren auf Patientenebene, aber nicht auf Gruppenebene verblindet. Die dritte Zwischenanalyse wurde in Vorbereitung einer Phase III Studie aus regulatorischen Gründen durchgeführt. Sie enthielt alle Patienten, die zu diesem Zeitpunkt 24 Wochen der Behandlung abgeschlossen hatten (randomisierter Teil der Studie). Eine vierte Interimsanalyse fand statt, nachdem alle Patienten Follow up Woche 12 Wochen abgeschlossen hatten. Diese beiden letzten Analysen war nicht verblindet, da nach 24 Wochen Behandlung alle Patienten den randomisierten Teil der Studie abgeschlossen hatten und weiterführend alle die gleiche Therapie erhielten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels interaktivem Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte in Blöcken und wurde stratifiziert nach Ausgangs HCV RNA Level (<800.000 versus ≥800.000 IU/mL). Patienten der Kohorte B wurde zudem hinsichtlich der antiviralen HIV-Therapie stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels interaktivem <i>Voice Response System</i> (IVRS). Ein verblindeter Statistiker des Sponsors erstellte die Randomisierungscodes, welche auf einem gesicherten Server aufbewahrt wurden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mittels interaktivem <i>Voice Response System</i> (IVRS). Ein verblindeter Statistiker des Sponsors erstellte die Randomisierungscodes, welche auf einem gesicherten Server aufbewahrt wurden.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine doppel-blinde Studie. Probanden, Investigatoren, Behandler, Sponsoren und alle in die Studie involvierten Personen waren verblindet. Die HCV RNA Level wurden von einem nicht verblindeten Reviewer bis Woche 24 überwacht. In Woche 24 erfolgte die Entblindung der HCV RNA Ergebnisse und wurden dem Investigator übergeben.

11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Präparate von Telaprevir waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach demselben Dosierungsschema verabreicht.																																																		
12	Statistische Methoden																																																			
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Studienanalysen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführt. Keine weiteren Angaben zu statistischen Methoden.																																																		
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Studienanalysen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführt. Keine weiteren Angaben zu statistischen Methoden. Es wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Analysierte Subgruppen umfassten (unter anderem?): Untersuchte Variablen umfassten: - HCV Genotyp - IL28 Genotyp - Rasse																																																		
Resultate																																																				
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	.																																																		
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es wurden 113 Patienten gescreent, von denen 51 Patienten nicht den Einschlusskriterien entsprachen und nicht in die Studie eingeschlossen wurden. 62 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert, von denen zwei Patienten keine Behandlung erhielten (keine Angabe von Gründen). 38 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Telaprevir; 22 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Placebo und wurden somit für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt (Intent-to-Treat Population).																																																		
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table><tr><td></td><td colspan="2">Kohorte A</td><td colspan="2">Kohorte B</td></tr><tr><td></td><td>TEL</td><td>PLA</td><td>TEL</td><td>PLA</td></tr><tr><td>Patienten in ITT:</td><td>7</td><td>6</td><td>31</td><td>16</td></tr><tr><td>Vorzeitiger Abbruch:</td><td>3</td><td>4</td><td>13</td><td>5</td></tr><tr><td>- UE:</td><td>0</td><td>0</td><td>3</td><td>0</td></tr><tr><td>- keine Komplianz:</td><td>1</td><td>0</td><td>3</td><td>0</td></tr><tr><td>- Zwecklosigkeitsregel:</td><td>0</td><td>4</td><td>2</td><td>3</td></tr><tr><td>- Lost to follow up:</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>- andere Gründe:</td><td>1</td><td>0</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>- Widerruf Einwilligung:</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr></table>		Kohorte A		Kohorte B			TEL	PLA	TEL	PLA	Patienten in ITT:	7	6	31	16	Vorzeitiger Abbruch:	3	4	13	5	- UE:	0	0	3	0	- keine Komplianz:	1	0	3	0	- Zwecklosigkeitsregel:	0	4	2	3	- Lost to follow up:	1	0	1	1	- andere Gründe:	1	0	3	1	- Widerruf Einwilligung:	0	0	1	0
	Kohorte A		Kohorte B																																																	
	TEL	PLA	TEL	PLA																																																
Patienten in ITT:	7	6	31	16																																																
Vorzeitiger Abbruch:	3	4	13	5																																																
- UE:	0	0	3	0																																																
- keine Komplianz:	1	0	3	0																																																
- Zwecklosigkeitsregel:	0	4	2	3																																																
- Lost to follow up:	1	0	1	1																																																
- andere Gründe:	1	0	3	1																																																
- Widerruf Einwilligung:	0	0	1	0																																																
14	Aufnahme / Rekrutierung																																																			
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und	Einschluss erster Patient: Oktober 2009 Abschluss letzter Patient: März 2012																																																		

	der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidität, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. TEL: Telaprevir, PLA: Plazebo, PEG2a: Pegyliertes Interferon alpha-2a, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, LOD: Limit of Detection.		

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



CONSORT Flow Chart – Studie Sulkowski 2013b

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 6-33 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ION-1 (GS-US-337-0102)

Studie: ION-1 (GS-US-337-0102)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination $\pm$ Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection GS-US-337-0102 (ION-1) Report Date: 28 July 2014	A
Studienregister-Eintrag clinicaltrials.gov Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination (FDC) With and Without Ribavirin for the Treatment of HCV NCT01701401	B
Studienregister-Eintrag International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination (FDC) +/- Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. NCT01701401	C
Studienregister-Eintrag EU Clinical Trials Register A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination $\pm$ Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects ... EudraCT Number: 2012-003387-43	D
Studienregister-Eintrag clinicaltrials.gov A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination $\pm$ Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection EudraCT Number: 2012-003387-43	E

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:

ION-1 ist eine Phase 3, multizentrische, randomisierte, open-label Studie.
A, B, C, D, E

1.

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

Computergenerierte Randomisierungssequenz:
An interactive web response system (IWRS) randomized subjects in a 1:1:1:1 ratio to 1 of the 4 treatment groups.
A, B, C, D, E

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:

ION-1 ist eine Phase 3, multizentrische, randomisierte, open-label Studie.
An interactive web response system (IWRS) randomized subjects in a 1:1:1:1 ratio to 1 of the 4 treatment groups.
A, B, C, D, E

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:

ION-1 ist open-label Studie. A, B, C, D, E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ION-1 ist eine open-label Studie. Die Behandler wurden verblindet hinsichtlich der Ergebnisse zur HCV RNA bei der Nachbehandlung. Zusätzlich waren die Sponsoren verblindet hinsichtlich der HCV-RNA Ergebnisse bis zum Zeitpunkt der Analyse.

A, B, C, D, E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Statistische Verfahren zur Bewertung der Endpunkte und der Patientenfluss sind transparent dargestellt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E

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

☒ ja ☐ nein

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

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in den Studienarmen gleich verteilt. Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C, D, E

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

A, B, C, D, E

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ION-1 ist eine open-label Studie.

A, B, C, D, E

A #2

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

The primary efficacy endpoint was SVR12 (HCV RNA < LLOQ 12 weeks after discontinuation of all study drugs) in the FAS. The full analysis set (FAS) included subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug. The study drugs in this study were LDV/SOF and RBV.

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.
A, B, C,D, E

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.
A, B, C,D, E

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ION-1 ist eine Phase 3, multizentrische, randomisierte, open-label Studie.
A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

The safety analysis set included subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug.
A, B, C,D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A, B, C, D, E

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C,D, E

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

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.

A, B, C,D, E

Tabelle 6-34 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ION-2 (GS-US-337-0109)

Studie: ION-2 (GS-US-337-0109)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection GS-US-337-0109 (ION-2) Report Date: 09 January 2014	A
Studienregister-Eintrag clinicaltrials.gov Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-2) NCT01768286	B
Studienregister-Eintrag International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection NCT01768286	C

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:

ION-2 ist eine multizentrische, randomisierte, open-label Studie.

A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Computergenerierte Randomisierungssequenz:

An interactive web response system (IWRS) randomized subjects in a 1:1:1:1 ratio to 1 of the 4 treatment groups.

A, B, C

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:

ION-2 ist eine multizentrische, randomisierte, open-label Studie.

An interactive web response system (IWRS) randomized subjects in a 1:1:1:1 ratio to 1 of the 4 treatment groups.

A, B, C

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:

ION-2 ist eine open-label Studie.

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ION-2 ist eine open-label Studie. Die Behandler wurden verblindet hinsichtlich der Ergebnisse zur HCV RNA bei der Nachbehandlung. Zusätzlich waren die Sponsoren verblindet hinsichtlich der HCV-RNA Ergebnisse bis zum Zeitpunkt der Analyse.

A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Statistische Verfahren zur Bewertung der Endpunkte und der Patientenfluss sind transparent dargestellt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in den Studienarmen gleich verteilt. Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR****5. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ION-2 ist eine open-label Studie.

A, B, C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

The primary efficacy endpoint was SVR12 (HCV RNA < LLOQ 12 weeks after discontinuation of all study drugs) in the FAS.

The full analysis set (FAS) included subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug. The study drugs in this study were LDV/SOF and RBV.

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.
A, B, C

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**5. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ION-2 ist eine open-label Studie.
A, B, C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

The safety analysis set included subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug.
A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A, B, C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.
A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.

A, B, C

Tabelle 6-35 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ION-3 (GS-US-337-0108)

Studie: ION-3 (GS-US-337-0108)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 8 Weeks and Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Treatment-Naive Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection GS-US-337-0108 (ION-3) Report Date: 17 January 2014	A
Studienregister-Eintrag clinicaltrials.gov Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-3) NCT01851330	B
Studienregister-Eintrag International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 8 Weeks and Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Treatment-Naive Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection NCT01851330	C

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:

 ION-3 ist eine Phase 3, multizentrische, randomisierte, open-label Studie.
 A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Computergenerierte Randomisierungssequenz:

An interactive web response system (IWRS) randomized subjects (1:1:1) to 1 of the 3 treatment groups described.

A, B, C

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:

ION-3 ist eine Phase 3, multizentrische, randomisierte, open-label Studie.

An interactive web response system (IWRS) randomized subjects (1:1:1) to 1 of the 3 treatment groups.

A, B, C

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:

ION-3 ist eine open-label Studie.

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ION-3 ist eine open-label Studie. Die Behandler wurden verblindet hinsichtlich der Ergebnisse zur HCV RNA bei der Nachbehandlung. Zusätzlich waren die Sponsoren verblindet hinsichtlich der HCV-RNA Ergebnisse bis zum Zeitpunkt der Analyse.

A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Statistische Verfahren zur Bewertung der Endpunkte und der Patientenfluss sind transparent dargestellt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in den Studienarmen gleich verteilt. Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR 12****9. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ION-3 ist eine open-label Studie.

A, B, C

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

The primary efficacy endpoint was SVR12 (HCV RNA < LLOQ 12 weeks after discontinuation of all study drugs) in the FAS.

The full analysis set (FAS) included subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug. The study drugs in this study were LDV/SOF and RBV.

A, B, C

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.A, B, C

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**9. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja**☐ **unklar**☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ION-3 ist eine open-label Studie.A, B, C

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

The safety analysis set included subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug.A, B, C

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.A, B, C

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C

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

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.

A, B, C

Tabelle 6-36 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LONESTAR (GS-US-337-0118)

Studie: LONESTAR (GS-US-337-0118)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection GS-US-337-0118 (LONESTAR) Report Date: 18 September 2013	A
Lawitz et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection.(LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2014; 383: 515–23	B
Studienregister-Eintrag clinicaltrials.gov Safety and Efficacy of LDV/SOF Fixed-Dose Combination (FDC) ± Ribavirin in HCV Genotype 1 Subjects NCT01726517	C
Studienregister-Eintrag International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection NCT01726517	D

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:

LONESTAR ist eine randomisierte Phase 2, open-label Studie.

A, B, C, D

1.

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

A centralized randomization procedure was used for this study once eligibility had been confirmed, whereby study treatment (SOF/LDV± RBV for 8 or 12 weeks) was assigned to subjects according to the randomization schedule. This was an open-label study composed of 2 parallel cohorts.

A, B, C, D

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:

LONESTAR ist eine randomisierte Phase 2, open-label Studie:

A centralized randomization procedure was used for this study once eligibility had been confirmed, whereby study treatment (SOF/LDV± RBV for 8 or 12 weeks) was assigned to subjects according to the randomization schedule. This was an open-label study composed of 2 parallel cohorts.

A, B, C, D

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:

LONESTAR ist eine open-label Studie.

A, B, C, D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LONESTAR ist eine open-label Studie.

A, B, C, D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Statistische Verfahren zur Bewertung der Endpunkte und des Patientenfluss sind transparent dargestellt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D

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

☒ ja ☐ nein

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

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in den Studienarmen gleich verteilt. Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C, D

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

A, B, C, D

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR12

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LONESTAR ist eine open-label Studie.

A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

The primary efficacy endpoint was SVR12, defined as HCV RNA < LLOQ 12 weeks after stopping study treatment for subjects in the FAS. The full analysis set (FAS) included subjects who were randomized into the study and received at least 1 dose of study drug (ie, SOF/LDV±RBV). Subjects who received study drug other than that to which they were assigned were analyzed according to the study drug received.

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C, D

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.

A, B, C, D

Endpunkt: SVR**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LONESTAR ist eine open-label Studie.

A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

The secondary efficacy endpoints were SVR2, SVR4, SVR8 and, SVR24 defined as HCV RNA < LLOQ 2, 4, 8 and 24 weeks after the last dose of study drug for subjects in the FAS. The full analysis set (FAS) included subjects who were randomized into the study and received at least 1 dose of study drug (ie, SOF/LDV±RBV). Subjects who received study drug other than that to which they were assigned were analyzed according to the study drug received.

A, B, C,D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C,D

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.

A, B, C,D

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LONESTAR ist eine open-label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

The safety analysis set included subjects who received at least 1 dose of study drug. Subjects who received study drug other than that to which they were assigned were analyzed according to the study drug received.

A, B, C,D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C,D

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

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.

A, B, C,D

Tabelle 6-37 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELECTRON-2 (GS-US-337-0122)

Studie: ELECTRON-2 (GS-US-337-0122)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection GS-US-337-0122 (ELECTRON 2) Report Date: 06 January 2014	A
Studienregister-Eintrag clinicaltrials.gov Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection in Subjects With Chronic Genotype 1, 2, 3, or 6 HCV Infection NCT01826981	B
Studienregister-Eintrag International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection NCT01826981	C

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:

ELECTRON 2 ist eine randomisierte, multizentrische, open-label Phase 2 Studie.
A, B, C

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:

ELECTRON 2 ist eine open-label Studie.

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ELECTRON 2 ist eine open-label Studie.

A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Statistische Verfahren zur Bewertung der Endpunkte und der Patientenfluss sind transparent dargestellt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in den Studienarmen gleich verteilt. Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ELECTRON 2 ist eine open-label Studie.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

The primary efficacy endpoint was SVR12 (ie, HCV RNA less than the lower limit of quantitation [LLOQ; 15 IU/mL] 12 weeks after discontinuation of study drug).The primary analysis was performed after all subjects in the SOF/LDV and SOF/LDV+RBV groups had completed the posttreatment Week 12 visit or had prematurely discontinued from the study for subjects in the FAS.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.

A, B, C

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ELECTRON 2 ist eine open-label Studie.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

All subjects randomized to the SOF/LDV and SOF/LDV+RBV groups who received at least 1 dose of study drug were included in the safety analysis.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.A, B, C

Tabelle 6-38 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELECTRON (Part 6)

Studie: ELECTRON (Part 6)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll: Pharmasset. Clinical Study Protocol. ID P7977-0523 vom 25. August 2010.	A
Studienbericht: Gilead Sciences Inc. Interim Clinical Study Report 2 Errata; (ELECTRON) vom 5 März 2014.	B
Publikation: Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Evguenia Svarovskaia E, Symonds WT, Robert G. Hindes RG, Berrey MM. Nucleotide Polymerase Inhibitor Sofosbuvir plus Ribavirin for Hepatitis C. N Engl J Med 2013, 368:34-44	C
Studienregister: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01260350?term=NCT01260350&rank=1 , aufgerufen am 11. Januar 2014	D

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:

Die Studie war randomisiert. (A, B, C, D)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Unterlagen enthalten lediglich die Angabe „randomisiert“. (A, B, C)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **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 ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine open-label Studie. (A, B, C, D)

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:

Dies war eine open-label Studie, die Patienten waren nicht verblindet. (A, B, C, D)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine open-label Studie, die Patienten waren nicht verblindet. (A, B, C, D)

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A, B, C)

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. Es waren keine Zwischenanalysen vorgesehen. Die Studie wurde wie geplant beendet. (A, B)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine open-label Studie. Der Endpunkt SVR wurde nicht verblindet erhoben. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine open-label Studie. Sponsoren und Behandler waren nicht verblindet. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A, B)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen

Endpunkt vor. (A, B, C)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6-39 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ERADICATE

Studie: ERADICATE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: An Open Label Trial to Assess Safety, Tolerability, and Efficacy of the Fixed Dose Combination of GS-5885 and GS-7977 in HCV Genotype 1 Subjects Coinfected with HIV Report Date: July 3, 2014	A
Studienregister-Eintrag clinicaltrials.gov Study of A Combination Pill With GS-7977 and GS-5885 for Hepatitis C in People With HIV NCT01878799	B
Studienregister-Eintrag International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) An Open Label Trial to Assess Safety, Tolerability, and Efficacy of the Fixed Dose Combination of GS-7977 and GS-5885 in HCV Genotype 1 Subjects Coinfected With HIV NCT01878799	C

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:

 ERADICATE war eine nicht randomisierte, ein-armige open-label Phase 2a Studie.
 A, B, C

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:

ERADICATE war eine nicht randomisierte, ein-armige open-label Phase 2a Studie.
A, B, C

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:

ERADICATE war eine nicht randomisierte, ein-armige open-label Phase 2a Studie.
A, B, C

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

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ERADICATE war eine open-label Studie.
A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ERADICATE war eine open-label Studie.
A, B, C

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Statistische Verfahren zur Bewertung der Endpunkte und der Patientenfluss sind transparent dargestellt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in den Studienarmen gleich verteilt. Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ERADICATE war eine open-label Studie.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

A, B, C

1. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.

A, B, C

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**3. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ERADICATE war eine open-label Studie.

A, B, C

4. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C

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

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.

A, B, C

Tabelle 6-40 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JAPAN (GS-US_337-0113)

Studie: JAPAN (GS-US_337-0113)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A Phase 3b, Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection GS-US-337-0113 Report Date: 15 July 2014	A
Studienregister-Eintrag clinicaltrials.gov Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection NCT01975675	B
Studienregister-Eintrag International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) A Phase 3b, Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection NCT01975675	C

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:

JAPAN war eine japanische, multizentrische, randomisierte, open-label Studie.
A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Patienten wurden mittels computergenerierter zufälliger Randomisierungssequenz den 4 Gruppen zugeteilt: An Interactive Web Response System (IWRS) will be employed to manage subject randomization and treatment assignment

A, B, C

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:

JAPAN war eine japanische, multizentrische, randomisierte, open-label Studie.

A, B, C

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:

JAPAN war eine open-label Studie.

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

JAPAN war eine open-label Studie.

A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Statistische Verfahren zur Bewertung der Endpunkte und der Patientenfluss sind transparent dargestellt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in den Studienarmen gleich verteilt. Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

JAPAN war eine open-label Studie.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle der 341 randomisierten Patienten erhielten mind. 1 Dosis der Studienmedikation und wurden damit in die Wirksamkeits- und Arzneimittelsicherheits-Analysen eingeschlossen.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.
A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.
A, B, C

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

JAPAN war eine open-label Studie.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle der 341 randomisierten Patienten erhielten mind. 1 Dosis der Studienmedikation und wurden damit in die Wirksamkeits- und Arzneimittelsicherheits-Analysen eingeschlossen.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung vor.
A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.
A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.
A, B, C

Tabelle 6-41 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-337-0121

Studie: GS-US-337-0121

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll: Gilead. Clinical Study Protocol. ID GS-US-337-0121 vom 14. Juni 2013.	A
Präsentation: Bourlière et al.	B

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:

Keine Angabe zur Erzeugung der Randomisierungssequenz.
A

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:

Die Behandlung erfolgte doppelblind. Die Patienten erhielten gematchte Placebos.
A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte doppelblind. Die Patienten erhielten gematchte Placebos.
A

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:

Doppelblinde Studie, alle randomisierten Patienten begannen die Behandlung. Nur ein Patient brach die Behandlung ab und wurde nicht in die Analyse des primären Zielkriteriums einbezogen.

B

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es wurde lediglich ein Patient, der die Behandlung mit dem Verum nicht begonnen hatte, ausgeschlossen.

B

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 wurde lediglich ein Patient von der Analyse ausgeschlossen. Für den Endpunkt SVR gilt zudem, dass eine Spontanelimination ohne antivirale Therapie eine Rarität darstellt.

A

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

A, B

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:

Keine Hinweise auf Verzerrung.
A

Tabelle 6-42 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SOLAR-1 (GS-US-337-0123)

Studie: SOLAR-1 (GS-US-337-0123)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: An Open Label Trial to Assess Safety, Tolerability, and Efficacy of the Fixed Dose Combination of GS-5885 and GS-7977 in HCV Genotype 1 Subjects Coinfected with HIV Report Date: July 3, 2014	A
Studienregister-Eintrag clinicaltrials.gov Study of A Combination Pill With GS-7977 and GS-5885 for Hepatitis C in People With HIV NCT01878799	B
Studienregister-Eintrag International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) An Open Label Trial to Assess Safety, Tolerability, and Efficacy of the Fixed Dose Combination of GS-7977 and GS-5885 in HCV Genotype 1 Subjects Coinfected With HIV NCT01878799	C
Präsentation & Abstract Reddy et al. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Meeting 2014; November 7-11; Boston, MA	D
Abstract Flamm et al. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Meeting 2014; November 7-11; Boston, MA	E

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:

SOLAR1 war eine multizentrische, randomisierte, open-label Studie.
A, B, C, D, E

1.

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

Die Patienten wurden mittels eines interaktiven Online-Systems (interative Web Response System = IWRS) in dem eine computergenerierter zufällige Randomisierungssequenz hinterlegt wurde den Gruppen zugeteilt.A, B, C, D, E

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

2.

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

Dies war eine open-label Studie.A, B, C, D, E

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:

SOLAR1 war eine open-label Studie.A, B, C, D, E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SOLAR1 war eine open-label Studie.

A, B, C, D, E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Statistische Verfahren zur Bewertung der Endpunkte und der Patientenfluss sind transparent dargestellt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E

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

☒ ja ☐ nein

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

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in den Studienarmen gleich verteilt. Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C, D, E

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

A, B, C, D, E

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SOLAR1 war eine open-label Studie.

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (=FAS) und nachweislich Genotyp 1 waren.

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C, D, E

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.

A, B, C, D, E

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

SOLAR1 war eine label Studie.

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (=SAS).

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C, D, E

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

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.

A, B, C, D, E

Tabelle 6–43 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADVANCE

Studie: ADVANCE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Ira M. Jacobson, M.D., John G. McHutchison, M.D., Geoffrey Dusheiko, M.D., Adrian M. Di Bisceglie, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Natalie H. Bzowej, M.D., Patrick Marcellin, M.D., Andrew J. Muir, M.D., Peter Ferenci, M.D., Robert Flisiak, M.D., Jacob George, M.D., Mario Rizzetto, M.D., Daniel Shouval, M.D., Ricard Sola, M.D., Ruben A. Terg, M.D., Eric M. Yoshida, M.D., Nathalie Adda, M.D., Leif Bengtsson, B.Sc., Abdul J. Sankoh, Ph.D., Tara L. Kieffer, Ph.D., Shelley George, M.D., Robert S. Kauffman, M.D., Ph.D., and Stefan Zeuzem M.D. for the ADVANCE Study Team. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med 2011; 364:2405-2416	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00627926 , aufgerufen am 21. November 2013	B

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:

Die Studie war blockrandomisiert im Verhältnis 1:1:1. (A, B)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Zuteilung erfolgte zufällig anhand des interaktiven Web Response System (IWRS). (A)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **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 ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie. Die Zuteilung erfolgte zentral anhand des interaktiven Web Response System (IWRS). Es wurden der Intervention identische Plazebo-Präparate verwendet, um sowohl für Patienten als auch das medizinische Personal die Verdeckung der Gruppenzuteilung zu gewährleisten. (A)

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

Dies war eine doppel-blinde Studie, alle Patienten waren über die Dauer der Studie verblindet. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Behandlungszuteilung war bis zur Datenbankversiegelung in Woche 52 doppelt verblindet. Der Erhebungszeitpunkt für SVR24 ist 24 Wochen nach Behandlungsende (24/48 + 24 Wochen). (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung von Nebenwirkungen erfolgte verblindet. Die Behandlungszuteilung war bis zur Datenbankversiegelung in Woche 52 doppelt verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–44 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATTAIN

Studie: ATTAIN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Simeprevir (OLYSIO®). Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Stand: 21.05.2014 [cited 2014 May 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-533/2014-05-21_Modul4A_Simeprevir.pdf	A

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 ☐ 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:

Studie wurde doppelblind durchgeführt. Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch.
A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie wurde doppelblind durchgeführt. Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch.
A

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 ☐ neinAngaben 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 gibt keinen Hinweis auf Verzerrung.
A

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 erfolgten verblindet.
A

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 liegen keine Hinweise auf Verzerrung vor.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufen entsprechend Quelle.
A

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 liegen keine Hinweise auf Verzerrung vor.

Tabelle 6–45 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bronowicki 2014

Studie: Bronowicki 2014

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Bronowicki et al. Randomized trial of asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin for previously untreated genotype 1 or 4 chronic hepatitis C. 2014. Journal of Hepatology.	A
Studienregister-Eintrag clinicaltrials.gov Study of BMS-650032 With Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin NCT01030432	B
Studienregister-Eintrag International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) A Phase 2a/2b study of BMS-650032 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naive Subjects with Genotypes 1 and 4 Chronic Hepatitis C Infection. EUCTR2009-013652-69-FR	C
Studienregister-Eintrag EU Clinical Trials Register A Phase 2a/2b study of BMS-650032 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naive Subjects with Genotypes 1 and 4 Chronic Hepatitis C Infection. EudraCT Number: 2009-013652-69	D
Studienregister-Eintrag PharmNet.Bund A Phase 2a/2b study of BMS-650032 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naive Subjects with Genotypes 1 and 4 Chronic Hepatitis C Infection. Revised Protocol 05, incorporating Protocol Amendments 03, 05, 06, 07 and 08.+ Pharmacogenetics Blood Sample Protocol Amendment 01 (v2.0, Dated 12-Nov-2009). EudraCT Number: 2009-013652-69	E

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:

Die Studie wird als randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Phase 2b-Studie beschrieben.A, B, C, D, E

1.

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

Die Patienten wurden mittels eines interaktiven Sprachsteuerungssystems (interactive voice response system = IVRS) in dem eine computergenerierte zufällige Randomisierungssequenz hinterlegt war den Gruppen zugeteilt.A, B, C, D, E

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:

Die Patienten wurden mittels eines interaktiven Sprachsteuerungssystems (interactive voice response system = IVRS) in dem eine computergenerierte zufällige Randomisierungssequenz hinterlegt war den Gruppen zugeteilt.A, B, C, D, E

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:

Prüfärzte und Patienten waren bis zur 24. Woche der Studie verblindet; der Sponsor der Studie bis zur 12. Woche der Studie.

A, B, C, D, E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Patienten waren bis zur 24. Woche der Studie verblindet; der Sponsor der Studie bis zur 12. Woche der Studie.

A, B, C, D, E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Statistische Verfahren zur Bewertung der Endpunkte und der Patientenfluss sind transparent dargestellt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E

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

☒ ja ☐ nein

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

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in den Studienarmen gleich verteilt. Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C, D, E

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

A, B, C,D, E

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Patienten waren bis zur 24. Woche der Studie verblindet; der Sponsor der Studie bis zur 12. Woche der Studie.

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Es wurden 318 Patienten in die Studie eingeschlossen davon wurden 238 randomisiert und behandelt.

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.
A, B, C, D, E

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.
A, B, C, D, E

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Patienten waren bis zur 24. Woche der Studie verblindet; der Sponsor der Studie bis zur 12. Woche der Studie.
A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
Es wurden 318 Patienten in die Studie eingeschlossen davon wurden 238 randomisiert und behandelt.
A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A, B, C, D, E

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.
A, B, C, D, E

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.
A, B, C,D, E

Tabelle 6–46 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COMMAND-1

Studie: COMMAND-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Hezode et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. 2014. doi:10.1136/gutjnl-2014-307498	A
Studienregister-Eintrag clinicaltrials.gov Study of BMS-790052 Add-On to Standard of Care in Treatment Naïve Subjects (HEPCAT) NCT01125189	B
Studienregister-Eintrag International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) A Phase 2b Study of BMS-790052 in Combination With Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment Naïve Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 and 4 Infection NCT01125189	C
Studienregister-Eintrag EU Clinical Trials Register A Phase 2b Study of BMS-790052 in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment Naïve Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1 and 4 Infection Revised Protocol Number ... EudraCT Number: 2010-018295-24	D
Studienregister-Eintrag PharmNet.Bund A Phase 2b Study of BMS-790052 in Combination with Peg-InterferonAlfa-2a and Ribavirin in Treatment Naïve Subjects with Chronic HepatitisC Genotype 1 and 4 InfectionRevised Protocol Number 03, incorporating amendments 03, 04 and 05+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0, dated 16-Apr-10) EudraCT Number: 2010-018295-24	E

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:

Die Studie wird als randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Phase 2b-Studie beschrieben.

A, B, C, D, E

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Patienten wurden mittels eines interaktiven Sprachsteuerungssystems (interactive voice response system = IVRS) in dem eine Blockrandomisierung stratifiziert nach Genotyp (1 oder 4) hinterlegt war den Gruppen zugeteilt.

A, B, C, D, E

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:

Die Patienten wurden mittels eines interaktiven Sprachsteuerungssystems (interactive voice response system = IVRS) in dem eine Blockrandomisierung stratifiziert nach Genotyp (1 oder 4) hinterlegt war den Gruppen zugeteilt.

A, B, C, D, E

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:

Prüfärzte und Patienten waren bis zur 24. Woche (Endauswertung der Studie) verblindet; der Sponsor der Studie bis zur 12. Woche (Interimsauswertung der Studie).

A, B, C, D, E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Patienten waren bis zur 24. Woche (Endauswertung der Studie) verblindet; der Sponsor der Studie bis zur 12. Woche (Interimsauswertung der Studie).

A, B, C, D, E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Statistische Verfahren zur Bewertung der Endpunkte und der Patientenfluss sind transparent dargestellt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E

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

☒ ja ☐ nein

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

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in den Studienarmen gleich verteilt. Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C, D, E

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

A, B, C, D, E

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Patienten waren bis zur 24. Woche (Endauswertung der Studie) verblindet; der Sponsor der Studie bis zur 12. Woche (Interimsauswertung der Studie).

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte auf Basis der modifizierten ITT-Population (mITT), die aller Patienten enthielt, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Ansprechraten und 80%-Konfidenzintervalle wurden für jeden Studienarm auf Basis der mITT dargestellt.

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.
A, B, C, D, E

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.
A, B, C, D, E

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Patienten waren bis zur 24. Woche (Endauswertung der Studie) verblindet; der Sponsor der Studie bis zur 12. Woche (Interimsauswertung der Studie).
A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung erfolgte auf Basis der modifizierten ITT-Population (mITT), die aller Patienten enthielt, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.
A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.
A, B, C,D, E

Tabelle 6–47 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Flamm 2013

Studie: Flamm 2013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Flamm et al. Boceprevir With Peginterferon Alfa-2a-Ribavirin Is Effective for Previously Treated Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection. CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2013;11:81–87.	A
Studienregister-Eintrag clinicaltrials.gov Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin (Study P05685AM2)(COMPLETED) NCT00845065	B
Studienregister-Eintrag International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin NCT00845065	C
Studienregister-Eintrag EU Clinical Trials Register A phase 3 safety and efficacy study of boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterfer... EudraCT Number: 2008-004760-39	D
Studienregister-Eintrag PharmNet.Bund A phase 3 safety and efficacy study of boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin EudraCT Number: 2008-004760-39	E

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:

Die Studie wird als randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie beschrieben.
A, B, C, D, E

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Patienten wurden mittels eines interaktiven Sprachsteuerungssystems (interactive voice response system = IVRS) stratifiziert um das Ansprechen in vorangegangenen Therapien (kein Ansprechen oder Rückfall) und Genotyp (1a oder 1b) und im Zuteilungsverhältnis 1:2 den Gruppen zugeteilt.

A, B, C, D, E

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:

Placebo war äußerlich identisch zu Boceprevir.

Die Patienten wurden mittels eines interaktiven Sprachsteuerungssystems (interactive voice response system = IVRS) stratifiziert um das Ansprechen in vorangegangenen Therapien (kein Ansprechen oder Rückfall) und Genotyp (1a oder 1b) und im Zuteilungsverhältnis 1:2 den Gruppen zugeteilt.

A, B, C, D, E

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:

Die Studie wird als randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie beschrieben.

Placebo war äußerlich identisch zu Boceprevir.

A, B, C, D, E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie beschrieben.

Placebo war äußerlich identisch zu Boceprevir.

A, B, C, D, E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Statistische Verfahren zur Bewertung der Endpunkte und der Patientenfluss sind transparent dargestellt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E

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

☒ ja ☐ nein

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

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in den Studienarmen gleich verteilt. Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C, D, E

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

A, B, C, D, E

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie beschrieben.

Placebo war äußerlich identisch zu Boceprevir.

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C, D, E

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.

A, B, C, D, E

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie beschrieben.

Placebo war äußerlich identisch zu Boceprevir.

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung vor.

A, B, C, D, E

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.
A, B, C, D, E

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.

A, B, C,D, E

Tabelle 6–48 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ILLUMINATE VX08-950-111

Studie: ILLUMINATE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Telaprevir (INCIVO®). Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschl. Zirrhose). Stand: 14.10.2011 [cited 2011 Oct 14]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-36/2011-10-14_Modul4A_Telaprevir.pdf	A
Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):1014-24	B

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 ☐ 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:

Die Behandlung wurde offen durchgeführt.
B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung wurde offen durchgeführt.
B, C

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 ☐ neinAngaben 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 liegen keine Hinweise für eine Verzerrung vor.
A, B

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung der Teilnehmer und Erheber bezüglich der HCV RNA Werte bis Ende der Studie.
A

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 liegen keine Hinweise auf Verzerrung vor.
A, B

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Teilnehmer, Behandler und Erfasser waren erst ab Woche 24 verblindet. Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde fortlaufend und damit z.T. unverblindet erhoben.
A

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 liegen keine Hinweise auf Verzerrung vor.
A, B

Tabelle 6–49 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JUMP-C

Studie: JUMP-C

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Pockros PJ, Jensen D, Tsai N, Taylor R, Ramji A, Cooper C, Dickson R, Tice A, Kulkarni R, Vierling JM, Lou Munson M, Chen YC, Najera I, Thommes J; JUMP-C Investigators. JUMP-C: a randomized trial of mericitabine plus pegylated interferon alpha-2a/ribavirin for 24 weeks in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. Hepatology. 2013 Aug;58(2):514-23.	A
Clinicaltrials.gov: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01057667 , abgerufen am 21. November 2013.	B

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:

Randomisierte Studie (A, B)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Eine zentralisierte Randomisierung wurde mittels interactive voice response system (IVRS) durchgeführt. (A)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **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:

Die zufällige Zuteilung erfolgte durch ein zentralisiertes interactive voice response system (IVRS). Die computer-generierte Randomisierungs-Liste wurde beim Sponsor aufbewahrt und war weder für das Studienpersonal noch für den Behandler zugänglich oder einsehbar. Patienten erhielten zur Aufrechterhaltung der Zuteilung entweder Mericitabin oder ein entsprechend identisches Placebo-Präparat.

In Woche 24 wurden die Behandler durch das IVRS darüber informiert, ob ein Patient weiter behandelt wird (eRVR nicht erreicht, bzw. Placebo erhalten) oder nicht (eRVR erreicht). (A)

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

☐ ja ☐ 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. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden

Aspekte als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Generell waren die Endpunkterheber verblindet.
Allerdings wurde der Behandler in Woche 24 darüber informiert, ob ein Patient entsprechend der eRVR für weitere 24 Wochen behandelt werden soll oder nicht. Dem Behandler war also ein Teil der Patienten, die Mericitabin+PEG2a/RBV erhalten haben – nämlich jene mit einer eRVR (60,5%) – bekannt. Allerdings ging aus dem Rest der Patienten mit einem negativen eRVR Ergebnis nicht hervor, wer Mericitabin und wer Plazebo erhalten hatte.
Die Erhebung des Endpunktes erfolgte also nur für einen Teil der Patienten (Plazebo + Mericitabin ohne eRVR) verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Generell waren die Endpunkterheber verblindet.
Allerdings wurde der Behandler in Woche 24 darüber informiert, ob ein Patient entsprechend der eRVR für weitere 24 Wochen behandelt werden soll oder nicht. Dem Behandler war also ein Teil der Patienten, die Mericitabin+PEG2a/RBV erhalten haben – nämlich jene mit einer eRVR (60,5%) – bekannt. Allerdings ging aus dem Rest der Patienten mit einem negativen eRVR Ergebnis nicht hervor, wer Mericitabin und wer Plazebo erhalten hatte.
Die Erhebung des Endpunktes erfolgte also nur für einen Teil der Patienten (Plazebo + Mericitabin ohne eRVR) verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Analysen zu unerwünschten Ereignissen wurden anhand der Safety Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation und einen post-Baseline Untersuchung hatten. Im vorliegenden Fall umfasst das alle Patienten der ITT-Population. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen

Endpunkt vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–50 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Laguno 2004

Studie: Laguno 2004

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM, Bargallo X, García-Criado A, de Lazzari E, Larrousse M, León A, Loncá M, Milinkovic A, Gatell JM, Mallolas J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. AIDS. 2004 Sep 3;18(13):F27-36.	A

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:

Randomisierte Studie (A)

1.

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

Zuteilung erfolgte zufällig anhand einer computergenerierten Liste. (A)

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

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert.
Es erfolgte keine Verdeckung der Zuteilung. (A)

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

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Patienten waren nicht verblindet. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Behandler waren nicht verblindet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

☒ ja ☐ nein

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

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet. Allerdings wurde die Studie in nur einem Zentrum durchgeführt, sodass systematische oder methodische Fehler des Zentrums nicht ausgeschlossen werden können und **unklar** ist, ob eine Verzerrung vorliegen könnte oder nicht.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert.

Die Erhebung des Endpunktes SVR24 erfolgte nicht verdeckt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war offene Studie, die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Für Analysen zu unerwünschten Ereignisse wurde die ITT heran gezogen, das heißt, alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–51 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Laguno 2009

Studie: Laguno 2009

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, Bonet L, Vidal F, Milinkovic A, Bassa A, Villalonga C, Pérez I, Tural C, Martínez-Rebollar M, Calvo M, Blanco JL, Martínez E, Sánchez-Tapias JM, Gatell JM, Mallolas J. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. Hepatology. 2009;49(1):22-31.	A

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:

Randomisierte Studie (A)

1.

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

Zuteilung erfolgte zufällig anhand einer computergenerierten Liste mitzufälligen
Zuteilungsnummern. (A)

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:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert.
Es erfolgte keine Verdeckung der Zuteilung. (A)

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

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Patienten waren nicht verblindet. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Behandler waren nicht verblindet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

Allerdings vergleicht die Studie zwei Standardtherapien und ist somit nicht kontrolliert. Für das vorliegende Dossier werden die Ergebnisse aus beiden Armen deskriptiv präsentiert und den Ergebnissen aus Sofosbuvir-Studien gegenübergestellt. Eine Aussage zum Verzerrungspotenzial ist daher nicht möglich und in dem Zusammenhang nicht relevant.

Auf eine Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird verzichtet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. (A)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben. (A)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war offene Studie, die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. (A)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Für Analysen zu unerwünschten Ereignisse wurde die ITT heran gezogen, das heißt, alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (A)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–52 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Manns 2014

Studie: Manns 2014

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Manns et al. The Combination of MK-5172, Peginterferon, and Ribavirin Is Effective in Treatment-Naïve Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection Without Cirrhosis. Gastroenterology 2014;147:366–376	A
Studienregister-Eintrag clinicaltrials.gov MK-5172 Administered With Peginterferon and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C (MK-5172-003) NCT01353911	B
Studienregister-Eintrag International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) A Randomized, Active-Controlled, Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concomitantly With Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection NCT01353911	C
Studienregister-Eintrag EU Clinical Trials Register A Randomized, Active-Controlled Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon ... EudraCT Number: 2011-000759-18	D
Studienregister-Eintrag PharmNet.Bund A Randomized, Active-Controlled Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon alfa-2b and Ribavirin in Treatment-Naïve and Prior Treatment Failure to Pegylated Interferon and Ribavirin Patients with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection EudraCT Number: 2011-000759-18	E

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:

Die Studie wird als randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Studie beschrieben.

A, B, C, D, E

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

332 behandlungsnaive Patienten wurden mittels eines interaktiven Sprachsteuerungssystems (interactive voice response system = IVRS) im Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1:1 und stratifiziert nach vorangegangener Interleukin-Behandlung, Genotyp und Viruslast den Gruppen zugeteilt.

A, B, C, D, E

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:

332 behandlungsnaive Patienten wurden mittels eines interaktiven Sprachsteuerungssystems (interactive voice response system = IVRS) im Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1:1 und stratifiziert nach vorangegangener Interleukin-Behandlung, Genotyp und Viruslast den Gruppen zugeteilt.

A, B, C, D, E

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:

Die Studie wird als randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Studie beschrieben.
A, B, C, D, E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Studie beschrieben.
A, B, C, D, E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Statistische Verfahren zur Bewertung der Endpunkte und der Patientenfluss sind transparent dargestellt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A, B, C, D, E

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

☒ ja ☐ nein

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

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in den Studienarmen gleich verteilt. Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.
A, B, C,D, E

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.
A, B, C,D, E

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Studie beschrieben.
A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population bzw. des FAS, die alle Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben enthielten. Patienten mit fehlenden Werten wurden als „Non-Responder“ ausgewertet.
A, B, C, D, E

1. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A, B, C, D, E

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.
A, B, C, D, E

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.

A, B, C, D, E

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Studie beschrieben.

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population bzw. des FAS, die alle Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben enthielten. Patienten mit fehlenden Werten wurden als „Non-Responder“ ausgewertet.

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.
A, B, C, D, E

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.

A, B, C,D, E

Tabelle 6–53 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Marcellin 2011

Studie: Marcellin 2011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Marcellin P, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, Drenth JP, Serfaty L, De Backer K, Van Heeswijk R, Luo D, Picchio G, Beumont M. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2011 Feb;140(2):459-468.	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00528528 , aufgerufen am 25. November 2013	B

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:

Randomisierte Studie (A, B)

1.

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

Zuteilung erfolgte zufällig anhand einer Randomisierungsliste in permutierten
Blöcken unter der Aufsicht de Sponsors. (A)

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:

Dies war eine offene Studie, die Zuteilung erfolgte nicht verdeckt. (A)

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

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Patienten waren nicht verblindet. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Behandler waren nicht verblindet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

Allerdings vergleicht die Studie vier Therapiearme, in den Patienten jeweils eine Kombination aus Telaprevir in unterschiedlichen zeitlichen Abständen mit der Standardtherapie (PEG2a oder PEG2b + RBV) erhalten. Es gibt keine Kontrollgruppe.

Für das vorliegende Dossier werden die Ergebnisse aus allen Armen deskriptiv präsentiert und den Ergebnissen aus Sofosbuvir-Studien gegenübergestellt. Eine Aussage zum Verzerrungspotenzial ist daher nicht möglich und in dem Zusammenhang nicht relevant.

Auf eine Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird verzichtet.

Tabelle 6–54 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OPTIMIZE

Studie: OPTIMIZE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Buti et al. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2014;146:744–753	A
Studienregister-Eintrag clinicaltrials.gov VX-950-C211 - A Dosing Regimen Study (Twice Daily Versus Every 8 Hours) of Telaprevir in Treatment-naïve Participants With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection NCT01241760	B
Studienregister-Eintrag International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) A randomized, open-label, Phase 3 study of telaprevir administered twice daily or every 8 hours in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection EUCTR2010-021628-84-BE	C
Studienregister-Eintrag EU Clinical Trials Register A randomized, open-label, Phase 3 study of telaprevir administered twice daily or every 8 hours in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genot... EudraCT Number: 2010-021628-84	D
Studienregister-Eintrag PharmNet.Bund A randomized, open-label, Phase 3 study of telaprevir administered twice daily or every 8 hours in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection EudraCT Number: 2010-021628-84	E

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:

OPTIMIZE ist eine randomisierte , multizentrische, open-label Phase 3-Studie.
A, B, C, D, E

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

OPTIMIZE ist eine randomisierte , multizentrische, open-label Phase 3-Studie.
Patienten wurden im Verhältnis1:1 in die beiden Arme randomisiert.
Die Randomization wurde zentral unter Verwendung einer computergenerierten
Randomisierungssequenz durchgeführt. Die Zuteilung in die Behandlungsarme erfolgte durch ein
interaktives Telefon- bzw. Internet-System.
A, B, C, D, E

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:

OPTIMIZE ist eine randomisierte , multizentrische, open-label Phase 3-Studie.
Patienten wurden im Verhältnis1:1 in die beiden Arme randomisiert.
Die Randomization wurde zentral unter Verwendung einer computergenerierten
Randomisierungssequenz durchgeführt. Die Zuteilung in die Behandlungsarme erfolgte durch ein
interaktives Telefon- bzw. Internet-System.
A, B, C, D, E

A #2

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:

OPTIMIZE ist eine open-label Studie.

A, B, C, D, E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

OPTIMIZE ist eine open-label Studie.

A, B, C, D, E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Statistische Verfahren zur Bewertung der Endpunkte und der Patientenfluss sind transparent dargestellt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E

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

☒ ja ☐ nein

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

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in den Studienarmen gleich verteilt. Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C, D, E

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

A, B, C, D, E

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

OPTIMIZE ist eine open-label Studie.

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die primäre Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der intent-to-treat (ITT) Population. Sie umfasst alle Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben, ungeachtet dessen ob spätere Protokollverletzungen vorlagen.

Ergänzend wurde eine Analyse auf Basis der per-protocol Population durchgeführt. Sie umfasste alle Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die keine groben Protokollverletzungen vorlagen. Grobe Protokollverletzungen waren unter anderem Verstoß gegen Einschlusskriterien, Erhalten der falschen Medikation oder falschen Dosierung, Einnahme unerlaubter Begleitmedikation.

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.

A, B, C,D, E

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

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.

A, B, C,D, E

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja**

☐ **unklar**

☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

OPTIMIZE ist eine open-label Studie.

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja**

☐ **unklar**

☐ **nein**

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

Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der intent-to-treat (ITT) Population. Sie umfasst alle Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben, ungeachtet dessen ob spätere Protokollverletzungen vorlagen.

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja**

☐ **unklar**

☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor.
A, B, C,D, E

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.
A, B, C,D, E

Tabelle 6–55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROPEL

Studie: PROPEL

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Wedemeyer H, Jensen D, Herring R Jr, Ferenci P, Ma MM, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Bzowej N, Pockros P, Vierling J, Ipe D, Munson ML, Chen YC, Najera I, Thommes J; PROPEL Investigators. PROPEL: a randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. Hepatology. 2013;58(2):524-37.	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00869661 , aufgerufen am 21. November 2013	B

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:

Randomisierte Studie. (A, B)

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:

Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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:

Dies war eine doppel-blinde Studie. Die Patienten waren verblindet. (A, B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie. Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.
Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.
Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Betrachtete wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und eine anschließende Untersuchung zur Sicherheit absolviert haben. Das entspricht – bis auf einen Patienten in Gruppe A – der ITT Population. Für den Ausschluss dieses Patienten ist in der Population kein Grund angegeben. Allerdings liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in dieser Gruppe damit bei 1/80 (1,25%) bzw. 1/408 (0,25%) in der Gesamtpopulation. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. (A)

Tabelle 6–56 (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 Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Simeprevir (OLYSIO®). Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Stand: 21.05.2014 [cited 2014 May 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-533/2014-05-21_Modul4A_Simeprevir.pdf	A
Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2014 Aug 2;384(9941):403-13	B

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

Interactive voice response system (A)

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:

Doppelblinde Studie; Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch.
A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie; Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch.
A

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 ☐ neinAngaben 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:

Kein Hinweis auf Verzerrungspotenzial.
A, B

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie ist doppel verblindet.
A

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:

Kein Hinweis auf Verzerrung.
A, B

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie ist doppel verblindet.
A

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:

Kein Hinweis auf Verzerrung.
A, B

Tabelle 6–57 (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
anssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Simeprevir (OLYSIO®). Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Stand: 21.05.2014 [cited 2014 May 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-533/2014-05-21_Modul4A_Simeprevir.pdf	A
Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2014 Aug	B

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:

Eine randomisierte, doppel-verblindete, plazebo-kontrollierte Phase III Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Interactive web-based or voice response system (A).

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

Interactive web-based or voice response system (A).

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:

Die Behandlung erfolgte doppelblind, Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch.
A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte doppelblind, Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch.
A

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 ☐ neinAngaben 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 liegen keine Hinweise auf Verzerrung vor.
A, B

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.
A

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:

Kein Hinweis auf Verzerrung.
A, B

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.
A

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:

Kein Hinweis auf Verzerrung.
A, B

Tabelle 6–58 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie REALIZE VX-950-TiDP24-C216

Studie: REALIZE**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Janssen-Cilag GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zum Wirkstoff Telaprevir (INCIVO®), Modul 4 [Stand: 14.10.2011]	A
Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med. 2011 Jun 23;364(25):2417-28.	B
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov VX-950-TiDP24-C216: A Safety and Efficacy Study of Telaprevir in Chronic, Genotype 1, Hepatitis C Patients That Failed Previous NCT00703118	C
Studienregister-Eintrag International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of 2 Regimens of Telaprevir (With and Without Delayed Start) Combined With Pegylated Interferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Subjects With Chronic, Genotype 1, Hepatitis C Infection Who Failed Prior Standard Treatment NCT01701401	D
Studienregister-Eintrag EU Clinical Trials Register EXTEND: A 3-Year, Virology, Follow-up Study in Subjects Previously Treated With Telaprevir in Select Clinical Studies EudraCT Number: 2009-011464-11	E
Studienregister-Eintrag PharmNet.Bund A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III trial of 2 regimens of telaprevir (with and without delayed start) combined with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) in subjects with chronic genotype 1 hepatitis C infection who failed prior pegylated interferon plus ribavirin treatment. EudraCT Number: 2009-011464-11	F

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:

Die Studie wurde blockrandomisiert im Verhältnis 2:2:1.
A, B, C, D, E, F

1.

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

Gruppenzuteilung anhand Randomisierungscode IVRS/IWRS

A, B, C, D, E, F**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

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

Zuteilung durch zentrales Randomisierungssystem

A, B, C, D, E, F**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:

Doppelblind für die Gruppenzugehörigkeit bis Woche 72

A, B, C, D, E, F**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblind für die Gruppenzugehörigkeit bis Woche 72, Entblindung vorzeitig möglich, wenn für die Einschätzung von Nebenwirkungen erforderlich
A, B, C, D, E, F

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Angaben der Quellen (A, B) zu der Studie stimmen überein. Patientenzahl und geplante Fallzahl nicht unplausibel unterschiedlich. p-Werte für die Wirksamkeit (SVR) wurden für die Gruppen einzeln berichtet. Für Subgruppenanalysen wurden keine statistischen Auswertungen der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen angegeben
A, B, C, D, E, F

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

☒ ja ☐ nein

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

Keine unterschiedliche Begleitmedikation in den Behandlungsgruppen. Patientenfluss ausführlich dargestellt. Kein vorzeitiger Studienabbruch Auswertung der Ergebnisse des FA-Sets.
A, B, C, D, E, F

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren bis Woche 72 (bis 24 Wochen nach Behandlungsende) verblindet, die Erhebung des Endpunktes SVR24 erfolgte zu diesem Zeitpunkt, bevor die Entblindung stattfand.

A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FASet (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten), auch die der zwischendurch abbrechenden Teilnehmer. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet. Alle abbrechenden Teilnehmer wurden weiter beobachtet und ihr Ergebnis für den Endpunkt SVR entsprechend berichtet.

A, B, C, D, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Der Endpunkt wurde so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant im Rahmen der Haupteffektivitätsvariable statt. Die Erhebung zu Zwischenzeitpunkten wurde vorab definiert und die Fortführung der Behandlung hiervon wie geplant abhängig gemacht, um das Risiko für die Teilnehmer zu minimieren. Es fanden keine Zwischenauswertungen statt.

A, B, C, D, E, F

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

☒ ja ☐ nein

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

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.
A, B, C, D, E, F

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.
A, B, C, D, E, F, G

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Ereignisse wurden unabhängig von ihrer vermuteten Ursache erhoben. Die Teilnehmer, Behandler und Erfasser waren bis Woche 72 (bis 24 Wochen nach Behandlungsende) verblindet.
A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung nur geringe Ausfallraten. Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten des FASet (alle, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen.
A, B, C, D, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Unerwünschte Wirkungen wurden so berichtet wie vorgesehen, eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant nicht statt. Die Erhebung erfolgte laufend, die Darstellung wurde vorgenommen für den Zeitraum der Telaprevir/Plazebo-Medikation plus 1 Tag sowie für den Zeitraum bis 30 Tage nach der letzten Medikation insgesamt, wie vorab definiert.
A, B, C, D, E, F

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

☒ ja ☐ nein

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

Die Daten in den Studienunterlagen sind konsistent und plausibel.
A, B, C, D, E, F

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.
A, B, C,D, E, F, G

Tabelle 6–59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RESPOND-2

Studie: RESPOND-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
MSD SHARP & DOHME GmbH; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zum Wirkstoff Boceprevir (VICTRELIS®), Modul 4 [Stand: 29.08.2011]	A
Bacon BR;Gordon SC;Lawitz E;Marcellin P;Vierling JM;Zeuzem S;Poordad F;Goodman ZD;Sings HL;Boparai N;Burroughs M;Brass CA;Albrecht JK;Esteban R; Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011 364: 1207-1217	B
Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Goodman Z, Poordad F, Bacon B, Gottesdiener K, Pedicone LD, Albrecht JK, Brass CA, Thompson S, Burroughs MH, Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon–ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. Journal of Hepatology 2013 vol. 58 j 479–487	C
Studienregister-Eintrag clinicaltrials.gov Boceprevir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin (Study P05101AM3)(COMPLETED) NCT00708500	D
Studienregister-Eintrag International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Safety and Efficacy of Boceprevir in Combination With Peginterferon Plus Ribavirin for Treatment of Asia Pacific Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Pegylated Interferon Plus Ribavirin (Protocol No. P07063) NCT01390844	E
Studienregister-Eintrag EU Clinical Trials Register A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin EudraCT Number: 2007-005151-42	F
Studienregister-Eintrag PharmNet.Bund A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin	G

EudraCT Number: 2007-005151-42

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:

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computergenerierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

A

1.

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

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computergenerierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

A

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:

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die

Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computergenerierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

A

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 bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computergenerierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computergenerierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung vor.

A

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

☒ ja ☐ nein

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

Es waren keine Interimsanalysen der Wirksamkeit (Efficacy) geplant. Ein Komitee zur Daten Sicherheit (Data Review Advisory Board) analysierte laufend die Sicherheits- und Efficacy Daten während der Laufzeit der Klinischen Studie. Die Studie wurde wie geplant mit Zustimmung des Komitees durchgeführt.

A

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

A, B, C,D, E, F, G

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR****5. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet

A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

B

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vor.

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.A, B, C,D, E, F, G

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnetA

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.A

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vor.
A

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig bewertet.
A, B, C,D, E, F, G

Tabelle 6–60 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rodriguez-Torres 2012

Studie: Rodriguez-Torres 2012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, Sterling R, Sulkowski M, Hassanein T, Serrão R, Sola R, Bertasso A, Passe And S, Stancic S. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfectd patients: a randomized international trial. HIV Clin Trials. 2012 13(3):142-52.	A
Clinicaltrials.gov: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00353418 , abgerufen am 21. November 2013.	B
Weitere: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=NV18209 , abgerufen am 21. November 2013.	C

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:

Randomisierte Studie (A, B, C)

1.

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

Eine computer-generierte Liste wurde beim Sponsor für das Studienpersonal
nicht zugänglich aufbewahrt (A)

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:

Patienten der Referenzgruppe erhielten identisch aussehende Ribavirin-Plazebo
Tabletten, um die Verdeckung der Zuteilung zu gewährleisten (C).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben 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:

Doppelblinde Studie (A, B, C)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie (A, B, C)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie. Die computer-generierte Randomisierungs-Liste wurde vom Sponsor für das Studienpersonal unzugänglich verwahrt. Weder Behandler/Endpunkterheber noch sonstige in die Durchführung der Studie involvierte Personen waren über die Randomisierung des jeweiligen Patienten informiert (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben. Die ITT Population schloss Patienten, die nach Randomisierung keine Behandlung erhalten hatten (3/415) aus, nicht aber Patienten mit einer Protokollverletzung oder Lost-to-follow-up. (A, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, C)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, C)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie. Die computer-generierte Randomisierungs-Liste wurde vom Sponsor für das Studienpersonal unzugänglich verwahrt. Weder Behandler/Endpunkterheber noch sonstige in die Durchführung der Studie involvierte Personen waren über die Randomisierung des jeweiligen Patienten informiert (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Analysen zu unerwünschten Ereignissen wurden anhand der Safety Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation und einen post-Baseline Untersuchung hatten. Im vorliegenden Fall umfasst das alle Patienten der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–61 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRINT-1

Studie: SPRINT-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, Davis MN, Galati JS, Gordon SC, Ravendhran N, Rossaro L, Anderson FH, Jacobson IM, Rubin R, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Chaudhri E, Albrecht JK; SPRINT-1 investigators. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet. 2010 Aug 28;376(9742):705-16.	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00423670 , aufgerufen am 21. November 2013	B

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:

Randomisierte Studie. (A, B)

1.

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

Zufällige Zurodnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen anhand eines computergenerierten Codes. Diese Liste wurde an ein externes Randomisierungszentrum gegeben, welches die Patientennummer und zugeordnete Behandlung für jeden Patienten an das Behandlungszentrum übermittelte. (A)

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

Dies war eine offene Studie. Die Zuteilung erfolgte nicht verblindet. (A, B)

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

Dies war eine offene Studie, Patienten waren nicht verblindet. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, Behandler waren nicht verblindet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet.
(A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war offene Studie, die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Für die Analyse der unerwünschten Ereignisse wurde die ITT Population zugrundegelegt, die alle Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. (A)

Tabelle 6–62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRINT-2

Studie: SPRINT-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, Angarano G. Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. J Interferon Cytokine Res. 2008;28(10):623-9.	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00705432 , aufgerufen am 21. November 2013	B
Weitere: MSD SHARP & DOHME GmbH. Boceprevir Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A. Stand: 29.08.2011.	C

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:

Randomisierte Studie. (A, B, C)

1.

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

Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine computergenerierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet. (A, C)

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

Dies war eine doppel-blinde Studie, bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren.
Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet. Die Teilnehmer erhielten Placebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde.
Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch die Verwendung eines identisch aussehenden Placebo-Präparates gewährleistet.
(A, C)

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

☐ ja ☐ 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:

Dies war eine doppel-blinde Studie. Die Patienten waren verblindet. (A, B, C)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie. Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. (A, B, C)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A, C)

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

☒ ja ☐ nein

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

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

Es waren keine Interimsanalysen geplant. Ein Komitee zur Daten Sicherheit (*Data Review Advisory Board*) analysierte laufend die Sicherheits- und Wirksamkeits-Daten während der Laufzeit der Studie. Die Studie wurde wie geplant durchgeführt. (A, C)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet. Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem *interaktiven voice response system* (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet. (A, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, welche die Lead-In Phase abgeschlossen und im Anschluss daran mindestens eine Dosis der Studienbehandlung (Boceprevir oder Plazebo) erhalten haben. Patienten mit fehlenden HCV RNA Werten werden als *Non*

Responder behandelt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.
Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Analyse zu unerwünschten Ereignissen wurde für jeden Teil der Studie separat durchgeführt. Betrachtete wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. (A)

Tabelle 6–63 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Sulkowski 2013a

Studie: Sulkowski 2013a

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, Rivero A, Mak C, Thompson S, Howe AY, Wenning L, Sklar P, Wahl J, Greaves W; P05411 study investigators. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2013 Jul;13(7):597-605.	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00959699 , aufgerufen am 21. November 2013	B

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:

Randomisierte Studie. (A, B)

1.

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

Die Gruppenzuteilung erfolgt durch einen computergenerierten Zufallscode, der durch vom Sponsor zur Verfügung gestellt wurde. (A)

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:

Dies war eine doppel-blinde Studie, bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren.
Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet. Die Teilnehmer erhielten Placebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde.
Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch die Verwendung eines identisch aussehenden Placebo-Präparates gewährleistet.
(A)

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

☐ ja ☐ 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:

Dies war eine doppel-blinde Studie. Die Patienten waren verblindet. (A, B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie. Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt.
Die Studie wurde wie geplant durchgeführt. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet. Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem *interaktiven voice response system* (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet. (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung (Boceprevir oder Plazebo) erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet. Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse zu unerwünschten Ereignisse wurde für die ITT Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. (A)

Tabelle 6–64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Sulkowski 2013b

Studie: Sulkowski 2013b

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, Gharakhanian S, McCallister S, Henshaw J, Girard PM, Adiwijaya B, Garg V, Rubin RA, Adda N, Soriano V. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. Ann Intern Med. 2013;159(2):86-96.	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00983853 , aufgreifen am 21. November 2013	B

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:

Randomisierte Studie. (A, B)

1.

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

Die Gruppenzuteilung erfolgte durch ein interaktives Web Response System
übermittelt. (A)

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

Dies war eine doppel-blinde Studie, bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Gruppenzuordnung wurde verblindet über ein interaktives Web Response System übermittelt.
Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch die Verwendung eines identisch aussehenden Placebo-Präparates gewährleistet.
(A)

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

Dies war eine doppel-blinde Studie. Die Patienten waren verblindet. (A, B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie. Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt.
(A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung (Telaprevir oder Plazebo) erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse zu unerwünschten Ereignissen wurden alle Patienten betrachtet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. (A)
