

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dasabuvir (Exviera®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	18
Abkürzungsverzeichnis.....	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	24
4.2 Methodik	72
4.2.1 Fragestellung	72
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	76
4.2.3 Informationsbeschaffung	86
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	86
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	86
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	88
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	89
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	89
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	92
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	92
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	92
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	100
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	101
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	102
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	104
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	107
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	107
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	118
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	121
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	123
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	137
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	139
4.3.1.3.1 Mortalität – RCT	139
4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT.....	237
4.3.1.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	281
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	293
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	293

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	294
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	294
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	294
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	295
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	297
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	297
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	297
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	298
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	298
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	298
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	300
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	300
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	300
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	300
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	315
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	318
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	320
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	322
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	322
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	352
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	357
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	357
4.3.2.3.3.2	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR ₁₂) – weitere Untersuchungen	361
4.3.2.3.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen	365
4.3.2.3.3.4	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	377
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	401
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	492
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	497
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	497
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	502
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	565
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	566
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	566
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	566
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	567
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	567
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	568
4.7	Referenzliste.....	570
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		588

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	593
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	599
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	601
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	645
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	783

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Studienergebnisse der Patientenpopulation der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose	31
Tabelle 4-2: Studienergebnisse der Patientenpopulation der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose	38
Tabelle 4-3: Studienergebnisse der Patientenpopulation der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose	40
Tabelle 4-4: Studienergebnisse der Patientenpopulation der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose	48
Tabelle 4-5: Studienergebnisse der Patientenpopulation der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose.....	54
Tabelle 4-6: Studienergebnisse der Patientenpopulation der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose.....	55
Tabelle 4-7: Studienergebnisse der Patientenpopulation der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	57
Tabelle 4-8: Studienergebnisse der Patientenpopulation der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	58
Tabelle 4-9: Studienergebnisse der besonderen Patientenpopulation der HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation	60
Tabelle 4-10: Studienergebnisse der besonderen Patientenpopulation der HCV-Genotyp-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	61
Tabelle 4-11: Zusammenfassung Ausmaß des Zusatznutzens der Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion.....	63
Tabelle 4-12: Zusammenfassung Ausmaß des Zusatznutzens der Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, besondere Populationen	69
Tabelle 4-13: Behandlungsregime und Dauer der Behandlung mit Dasabuvir	73
Tabelle 4-14: Anwendungsgebiet, zugelassenes Behandlungsschema und zweckmäßige Vergleichstherapie.....	75
Tabelle 4-15: Prädefinierte Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	81
Tabelle 4-16: Prädefinierte Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels	84
Tabelle 4-17: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-18: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118

Tabelle 4-19: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-20: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)	131
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)	132
Tabelle 4-26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität	140
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-30: Ergebnisse zur Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)	142
Tabelle 4-31: Operationalisierung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR ₁₂).....	144
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR ₁₂) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-33: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR ₁₂) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, primäre Analyse)	146
Tabelle 4-34: Sensitivitätsanalysen zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR ₁₂) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Imputation mittels der LOCF-Methode).....	147
Tabelle 4-35: Sensitivitätsanalysen für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR ₁₂) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Imputation mittels der Flanking-Methode mit Ausschluss von Daten von lokalen Laboren).....	149
Tabelle 4-36: Sensitivitätsanalysen zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR ₁₂) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Imputation mittels der Flanking-Methode mit Ausschluss von Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch ohne virologischem Versagen oder fehlenden Werten in der Nachbehandlungsphase).....	150
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	153
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155

Tabelle 4-39: Ergebnisse zum HCVPRO aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	158
Tabelle 4-40: Ergebnisse zum HCVPRO (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	161
Tabelle 4-41: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	164
Tabelle 4-42: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	167
Tabelle 4-43: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	170
Tabelle 4-44: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	173
Tabelle 4-45: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore - Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	176
Tabelle 4-46: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	179
Tabelle 4-47: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore - Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	182
Tabelle 4-48: Ergebnisse zum WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Aktivitäten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	185
Tabelle 4-49: Ergebnisse zum WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	188
Tabelle 4-50: Ergebnisse zum HCVTSat (allgemeine Patientenzufriedenheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	191
Tabelle 4-51: Ergebnisse zum HCVTSat (zusammengesetzter Index Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	192
Tabelle 4-52: Operationalisierung unerwünschter Ereignisse	195
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-54: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	198
Tabelle 4-55: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, Safety-Population).....	199
Tabelle 4-56: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population)	201
Tabelle 4-57: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)	202
Tabelle 4-58: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, Safety-Population)	204

Tabelle 4-59: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population).....	205
Tabelle 4-60: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	206
Tabelle 4-61: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, Safety-Population).....	207
Tabelle 4-62: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population)	209
Tabelle 4-63: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Anämie-bedingte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)	210
Tabelle 4-64: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Anämie-bedingte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, Safety-Population)	211
Tabelle 4-65: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Anämie-bedingte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population).....	213
Tabelle 4-66: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Hautausschläge (Rash) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)	214
Tabelle 4-67: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Hautausschläge (Rash) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, Safety-Population)	215
Tabelle 4-68: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Hautausschläge (Rash) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population).....	217
Tabelle 4-69: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - schwere Hautreaktionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)	218
Tabelle 4-70: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - schwere Hautreaktionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, Safety-Population)	219
Tabelle 4-71: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - schwere Hautreaktionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population).....	220
Tabelle 4-72: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Bilirubin-bedingte Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)	221
Tabelle 4-73: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Leber-bezogene Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)	223
Tabelle 4-74: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Neutropenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	224

Tabelle 4-75: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Neutropenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, Safety-Population)	225
Tabelle 4-76: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Neutropenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population)	227
Tabelle 4-77: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Thrombozytopenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) ..	228
Tabelle 4-78: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Thrombozytopenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, Safety-Population)	229
Tabelle 4-79: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Thrombozytopenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte) (Safety-Population)	230
Tabelle 4-80: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - psychiatrische Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)	232
Tabelle 4-81: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - psychiatrische Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, Safety-Population)	233
Tabelle 4-82: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - psychiatrische Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population)	235
Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)	241
Tabelle 4-84: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I) (Fortsetzung)	244
Tabelle 4-85: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)	245
Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I) (Fortsetzung)	248
Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse zu dauerhaftem virologischen Ansprechen (SVR ₁₂) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, primäre Analyse)	249
Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse zu HCVPRO aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	251
Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse zu EQ-5D VAS Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	256
Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse zu EQ-5D-5L Health Index Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	259

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse zu SF-36v2 (körperlicher Summenscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	263
Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse zu SF-36v2 (mentaler Summenscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	267
Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	270
Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population)	271
Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse zu Therapieabbrüche aufgrund UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	273
Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	274
Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population)	276
Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse zu Hautausschlägen (Rash) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	278
Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse zu Hautausschlägen (Rash) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population)	279
Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	294
Tabelle 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	295
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	295
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	296
Tabelle 4-104: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	296
Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	298
Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	299
Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	299
Tabelle 4-108: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT und weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	301
Tabelle 4-109: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	315
Tabelle 4-110: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	319
Tabelle 4-111: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	321
Tabelle 4-112: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	323

Tabelle 4-113: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	331
Tabelle 4-114: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	335
Tabelle 4-115: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)	337
Tabelle 4-116: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)	341
Tabelle 4-117: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)	343
Tabelle 4-118: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	353
Tabelle 4-119: Operationalisierung des Endpunktes Mortalität – weitere Untersuchungen .	357
Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	358
Tabelle 4-121: Ergebnisse zur Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	359
Tabelle 4-122: Operationalisierung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR ₁₂) – weitere Untersuchungen	361
Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR ₁₂) in RCT für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	362
Tabelle 4-124: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR ₁₂) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	363
Tabelle 4-125: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen	366
Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für des Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	367
Tabelle 4-127: Ergebnisse zum HCVPRO aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	368
Tabelle 4-128: Ergebnisse zum HCVPRO (Responderanalyse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	369
Tabelle 4-129: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	370
Tabelle 4-130: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	371
Tabelle 4-131: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score (Responderanalyse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	372
Tabelle 4-132: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	373

Tabelle 4-133: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) (Responderanalyse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	374
Tabelle 4-134: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	375
Tabelle 4-135: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) (Responderanalyse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	377
Tabelle 4-136: Operationalisierung unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen...	378
Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	382
Tabelle 4-138: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)	383
Tabelle 4-139: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)	386
Tabelle 4-140: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	388
Tabelle 4-141: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Anämie-bedingte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)	390
Tabelle 4-142: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Hautausschläge (Rash) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)	392
Tabelle 4-143: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - schwere Hautreaktion aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)	395
Tabelle 4-144: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Bilirubin-bedingte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)	397
Tabelle 4-145: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Leber-bezogene Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)	399
Tabelle 4-146: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR ₁₂) stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	405
Tabelle 4-147: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR ₁₂) stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	406
Tabelle 4-148: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR ₁₂) stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	407
Tabelle 4-149: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR ₁₂) stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	408

Tabelle 4-150: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	410
Tabelle 4-151: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	413
Tabelle 4-152: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	416
Tabelle 4-153: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	419
Tabelle 4-154: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	422
Tabelle 4-155: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	425
Tabelle 4-156: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	428
Tabelle 4-157: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	431
Tabelle 4-158: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	434
Tabelle 4-159: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	437
Tabelle 4-160: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	440
Tabelle 4-161: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	443
Tabelle 4-162: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	446
Tabelle 4-163: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	449
Tabelle 4-164: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	452
Tabelle 4-165: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	455
Tabelle 4-166: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	456
Tabelle 4-167: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	457

Tabelle 4-168: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	457
Tabelle 4-169: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	458
Tabelle 4-170: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach BMI zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	459
Tabelle 4-171: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	460
Tabelle 4-172: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach CTP-Score zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	461
Tabelle 4-173: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	462
Tabelle 4-174: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	462
Tabelle 4-175: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	463
Tabelle 4-176: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	464
Tabelle 4-177: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	465
Tabelle 4-178: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	466
Tabelle 4-179: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	467
Tabelle 4-180: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	468
Tabelle 4-181: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach BMI zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	468
Tabelle 4-182: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	469
Tabelle 4-183: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach CTP-Score zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	470
Tabelle 4-184: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	471
Tabelle 4-185: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	472

Tabelle 4-186: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	473
Tabelle 4-187: Ergebnisse zu Hautausschläge (Rash) stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	473
Tabelle 4-188: Ergebnisse zu Hautausschläge (Rash) stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	474
Tabelle 4-189: Ergebnisse zu Hautausschläge (Rash) stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	475
Tabelle 4-190: Ergebnisse zu Hautausschläge (Rash) stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	476
Tabelle 4-191: Ergebnisse zu Hautausschläge (Rash) stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	477
Tabelle 4-192: Ergebnisse zu Hautausschläge (Rash) stratifiziert nach BMI zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	478
Tabelle 4-193: Ergebnisse zu Hautausschläge (Rash) stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	479
Tabelle 4-194: Ergebnisse zu Hautausschläge (Rash) stratifiziert nach CTP-Score zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	480
Tabelle 4-195: Ergebnisse zu Hautausschläge (Rash) stratifiziert nach Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	481
Tabelle 4-196: Ergebnisse zu Hautausschläge (Rash) stratifiziert nach Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	481
Tabelle 4-197: Ergebnisse zu Hautausschläge (Rash) stratifiziert nach Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	482
Tabelle 4-198: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	482
Tabelle 4-199: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	483
Tabelle 4-200: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	484
Tabelle 4-201: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	485
Tabelle 4-202: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	486
Tabelle 4-203: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach BMI zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	487
Tabelle 4-204: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	488

Tabelle 4-205: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach CTP-Score zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	489
Tabelle 4-206: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	490
Tabelle 4-207: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	490
Tabelle 4-208: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	491
Tabelle 4-209: Verwendete Evidenz zur Beantwortung der jeweiligen Fragestellung.....	498
Tabelle 4-210: Verwendete Evidenz und Beweissicherheit zur Beantwortung der jeweiligen Fragestellung	501
Tabelle 4-211: Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 1 (unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose)	509
Tabelle 4-212: Indirekter Vergleich für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR ₁₂) (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose)	516
Tabelle 4-213: Indirekter Vergleich für unerwünschte Ereignisse (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose)	517
Tabelle 4-214: Indirekter Vergleich für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose)	519
Tabelle 4-215: Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 2 (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose)	520
Tabelle 4-216: Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 3 (unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose)	525
Tabelle 4-217: Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 4 (vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose)	535
Tabelle 4-218: Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 5 (unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose)	544
Tabelle 4-219: Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 6 (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose)	548
Tabelle 4-220: Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 7 (unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose).....	551
Tabelle 4-221: Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 8 (vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose).....	555
Tabelle 4-222: Ausmaß des Zusatznutzens für die Fragestellung 9 (HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation)	559
Tabelle 4-223: Ausmaß des Zusatznutzens für die Fragestellung 10 (HCV-Genotyp-1-Patienten mit HIV-Ko-Infektion)	563
Tabelle 4-224: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	565

Tabelle 4-225: Liste der eingeschlossenen Studien	568
Tabelle 4-226 (Anhang): OVID Suchstrategie: EMBASE von 1947 bis zum 03. November 2014	589
Tabelle 4-227 (Anhang): OVID Suchstrategie: MEDLINE 1946 bis zum 03. November 2014	590
Tabelle 4-228 (Anhang): OVID Suchstrategie: Cochrane 1991 bis zum 03. November 2014	590
Tabelle 4-229 (Anhang): OVID Suchstrategie: EMBASE von 1947 bis zum 03. November 2014	591
Tabelle 4-230 (Anhang): OVID Suchstrategie: MEDLINE 1946 bis zum 03. November 2014	592
Tabelle 4-231 (Anhang): OVID Suchstrategie: Cochrane 1991 bis zum 03. November 2014	592
Tabelle 4-232 (Anhang): Im Volltext gesichtete und ausgeschlossenen Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel	599
Tabelle 4-233 (Anhang): Im Volltext gesichtete und ausgeschlossenen Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel	600
Tabelle 4-234 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (RCT)	601
Tabelle 4-235 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (weitere Untersuchungen)	625
Tabelle 4-236 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MALACHITE-I	645
Tabelle 4-237 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MALACHITE-II	660
Tabelle 4-238 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEARL-II	674
Tabelle 4-239 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEARL-III	687
Tabelle 4-240 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEARL-IV	699
Tabelle 4-241 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SAPPHIRE-I	711
Tabelle 4-242 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SAPPHIRE-II	723
Tabelle 4-243 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TURQUOISE-I	737
Tabelle 4-244 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TURQUOISE-II	752
Tabelle 4-245 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CORAL-I/Kohorte-1 (Patienten nach Lebertransplantation)	765
Tabelle 4-246 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M14-103 (Patienten mit Opioid-Substitutionstherapie)	774
Tabelle 4-247 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MALACHITE-I	784
Tabelle 4-248 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MALACHITE-II	791

Tabelle 4-249 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEARL-III	798
Tabelle 4-250 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEARL-II	804
Tabelle 4-251 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEARL-IV	810
Tabelle 4-252 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SAPPHIRE-I	816
Tabelle 4-253 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SAPPHIRE-II	822
Tabelle 4-254 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TURQUOISE-II	828
Tabelle 4-255 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CORAL-I/Kohorte-1	835
Tabelle 4-256 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TURQUOISE-I.....	841
Tabelle 4-257 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M14-103	847

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegen die zVT	121
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	317
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach RCT und weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	318
Abbildung 5: Indirekter Vergleich für vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	515
Abbildung 6 (Anhang): Patientenfluss der Studie MALACHITE-I	659
Abbildung 7 (Anhang): Patientenfluss der Studie MALACHITE-II	673
Abbildung 8 (Anhang): Patientenfluss der Studie PEARL-II	686
Abbildung 9 (Anhang): Patientenfluss der Studie PEARL-III	698
Abbildung 10 (Anhang): Patientenfluss der Studie PEARL-IV	710
Abbildung 11 (Anhang): Patientenfluss der Studie SAPPHIRE-I	722
Abbildung 12 (Anhang): Patientenfluss der Studie SAPPHIRE-II	736
Abbildung 13 (Anhang): Patientenfluss der Studie TURQUOISE-I	751
Abbildung 14 (Anhang): Patientenfluss der Studie TURQUOISE-II	764
Abbildung 15 (Anhang): Patientenfluss der Studie CORAL-I/Kohorte-1	773
Abbildung 16 (Anhang): Patientenfluss der Studie M14-103	782

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AK	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANC	absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten
APRI	AST-Thrombozyten-Verhältnis-Index
ART	Antiretroviral Therapie (antiretrovirale Therapie)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATV	Atazanavir
BID	bis in die (zweimal täglich)
BMI	Body-Mass-Index
BOC	Boceprevir
cHC	chronische Hepatitis C
cHCV-Infektion	chronische Hepatitis C-Virus-Infektion
CMQ	Company MedDRA Queries (individuelle MedDRA-Abfragen)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTP-Score	Child-Turcotte-Pugh-Score
CYP	Cytochrom P450
DAA	Direct Acting Antiviral Agent (direkt antiviral wirkendes Agens)
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (erste Erhebungswelle)
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRV	Darunavir
DSV	Dasabuvir (ABT-333)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	Euro-Qol-5 Dimensions

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D-3/5L	Euro-Qol-5 Dimensions-3/5 Level
EU-CTR	EU Clinical Trial Register
FDA	Food and Drug Administration
FSH	follikelstimulierende Hormon
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor
GT	Genotyp
HBsAg	Hepatitis B Surface-Antigen
HC	Hepatitis C
HCC	Hepatocellular Carcinoma (Leberzellkarzinom)
hCG	Choriongonadotropin
HCV	Hepatitis C-Virus
HCVPRO	Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes
HCVTSat	Hepatitis C-Virus Treatment Satisfaction
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HOMA-IR	Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance
ICF	Informed Consent Form (Einwilligungserklärung)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform (WHO)
IDV	Inzidenzdichteverhältnis
IEC	Independent Ethics Committee (unabhängige Ethikkommission)
IFN	Interferon
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
IP-10	Interferon gamma-induced protein 10
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board (institutionelles Review Board)
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
IU	International Unit
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
LCB	Lower Confidence Bound
LLN	Lower Limit of Normal (untere Normgrenze)
LLOQ	Lower limit of quantification (nicht quantifizierbar)
LOCF	Last Observation Carried Forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimally Important Difference
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n.b.	nicht berichtet
NHS	National Health Service
NNRTI	Nukleotid reverse Transkriptase-Inhibitoren
OBV	Ombitasvir (ABT-267)
OR	Odds Ratio
PBO	Placebo
peg-IFN	pegyliertes Interferon
PJ	Patientenjahre
PPV	positiv prädiktiver Wert
PT	Preferred Term
PTV	Paritaprevir (ABT-450)
QD	quaque die (einmal täglich)
r	Ritonavir
RAL	Raltegravir
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte, kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure
RR	relatives Risiko
RT-PCR	Reverse Transkriptase Polymerase-Kettenreaktion
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Statistical Analysis System

Abkürzung	Bedeutung
SD	Standardabweichung
SF-36v2	Short Form-36 Version 2 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA-Abfragen)
SMV	Simeprevir
SMWD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOF	Sofosbuvir
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Sustained Virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
SVR ₁₂	dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen
SVR ₂₄	dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 24 Wochen
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyreoidstimulierendes Hormon
TVR	Telaprevir
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (obere Normgrenze)
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
WHO	World Health Organization
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Exviera® (Dasabuvir, DSV) auf der Basis der zugelassenen Anwendungsgebiete im Sinne des § 35a SGB V. Exviera® ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C Virus (cHCV)-Infektion.

Bei cHCV Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose beträgt die empfohlenen einzunehmende Dosis von DSV eine 250 mg-Tablette zweimal täglich in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®, OBV/PTV/r) (zwei 12,5 mg/75 mg/50 mg-Tabletten, einmal morgens), bzw. in Kombination mit OBV/PTV/r (25 mg/150 mg/100 mg, einmal täglich) und Ribavirin (RBV, 1.000 mg - 1.200 mg, zweimal täglich) bei Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose bzw. mit kompensierter Zirrhose. Patienten mit einer Hepatitis C-Virus (HCV)-humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Ko-Infektion werden analog zu den monoinfizierten Patienten behandelt. Die Fachinformation von OBV/PTV/r erlaubt bei Patienten nach Lebertransplantation eine erniedrigte RBV-Dosis. In der Mehrzahl der Patientenpopulationen beträgt die Behandlungsdauer 12 Wochen. Lediglich bei cHCV Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose und Patienten nach Lebertransplantation wird eine Behandlungsdauer von 24 Wochen empfohlen.

DSV ist gemäß Fachinformation bei Patienten mit einer HCV-Infektion von Genotyp-1 anzuwenden. Die Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels bei Patienten mit einer HCV-Infektion eines anderen Genotyps ist nicht erwiesen. Zur Definition relevanter Patientenpopulationen wird im Dossier nach Subgenotyp (1a oder 1b), Zirrhosestatus (ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) und Vorbehandlungsstatus (unvorbehandelt oder vorbehandelt) unterschieden. Letztere Unterscheidung wurde in der Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 14. Februar 2014 empfohlen. Die Fachinformation unterscheidet hinsichtlich Dosierung und Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels nicht zwischen unvorbehandelten und vorbehandelten Patienten. Allerdings werden im Rahmen der Präsentation der Zulassungsstudien in Abschnitt 5.1. der Fachinformation unter anderem die dauerhaften virologischen Ansprech (SVR)-Raten nach Vorbehandlungsstatus (unvorbehandelt, vorbehandelt, Nullresponder, Relapser) dargestellt.

Basierend auf den Abschnitten 4.1 (Anwendungsgebiete), 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) sowie auf Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) der Fachinformation ist das zu bewertende Arzneimittel zur Behandlung der folgenden Patientenpopulationen zugelassen:

- Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1, Subgenotyp-1b, ohne Zirrhose
 - unvorbehandelte Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1b ohne Zirrhose
 - vorbehandelte Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1b ohne Zirrhose
- Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1, Subgenotyp-1a, ohne Zirrhose
 - unvorbehandelte Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1a ohne Zirrhose
 - vorbehandelte Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1a ohne Zirrhose
- Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1, Subgenotyp-1b, mit kompensierter Zirrhose
 - unvorbehandelte Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1b mit kompensierter Zirrhose
 - vorbehandelte Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1b mit kompensierter Zirrhose
- Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1, Subgenotyp-1a, mit kompensierter Zirrhose
 - unvorbehandelte Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1a mit kompensierter Zirrhose
 - vorbehandelte Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1a mit kompensierter Zirrhose
- Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1, besondere Populationen
 - Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1 nach Lebertransplantation
 - Patienten mit cHCV- Infektion Genotyp-1 mit HCV-HIV-Ko-Infektion

Der G-BA hat als zVT für unvorbehandelte und vorbehandelte Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1a und Genotyp-1b ohne Zirrhose sowie für vorbehandelte Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1a und Genotyp-1b mit kompensierter Zirrhose die Dual-Therapie (pegyliertes Interferon [peg-IFN]/RBV) oder die Triple-Therapie (Kombination von Boceprevir [BOC] oder Telaprevir [TVR] mit peg-IFN/RBV) festgelegt. Dabei sei die Notwendigkeit einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren abzuwägen. Hepatitis C-Virus (HCV)-Genotyp-1-infizierte Patienten profitieren jedoch gegenüber der peg-IFN-RBV Dual-Therapie wesentlich von der Triple-Therapie. Zudem hat der G-BA der Proteaseinhibitor-basierten Triple-Therapie mit BOC und TVR im Vergleich zur dualen Therapie einen Zusatznutzen bescheinigt. Auch hinsichtlich der längeren Behandlungsdauer bei Dual-Therapie im Vergleich zu einer Proteaseinhibitor-basierter Triple-Therapie und einem daraus folgendem längeren Auftreten von Nebenwirkungen ist die Triple-Therapie bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion zu bevorzugen. Aus diesen genannten Gründen wird im Dossier für HCV-Genotyp-1-infizierte Patienten ohne Zirrhose und vorbehandelte HCV-Genotyp-1-infizierte Patienten mit kompensierter Zirrhose die Triple-Therapie (TVR+peg-IFN/RBV) als zVT gewählt.

Für die restlichen Populationen im Rahmen der Fragestellung wurde vom G-BA die peg-IFN/RBV Dual Therapie als zVT festgelegt.

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte und, wenn verfügbar, auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT).

Datenquellen

Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von OBV/PTV/r+DSV gegenüber der TVR-basierten Triple-Therapie für unvorbehandelte cHCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose bzw. von OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der TVR-basierten Triple-Therapie für unvorbehandelte cHCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose beruht auf einer RCT der Phase IIIb (MALACHITE-I), die für beide Populationen jeweils einen direkten Vergleich zur zVT (TVR+peg-IFN/RBV) beinhaltet. Zur Bewertung des Zusatznutzens von OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der TVR-basierten Triple-Therapie für die Therapie von vorbehandelten cHCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose wird eine weitere direkt mit der zVT (TVR+peg-IFN/RBV) vergleichende RCT der Phase IIIb herangezogen (MALACHITE-II).

Die Studie MALACHITE-I umfasst fünf Behandlungsarme und enthält drei paarweise Vergleiche. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur die Behandlungsarme berücksichtigt, in denen OBV/PTV/r mit oder ohne RBV gemäß den Vorgaben aus der Fachinformation verabreicht wurde. Es wird für unvorbehandelte Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1a sowie für unvorbehandelte Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1b jeweils ein direkter Vergleich zu TVR+peg-IFN/RBV dargestellt.

In die Studie MALACHITE-II wurden vorbehandelte cHCV-Patienten von Genotyp-1a und -1b eingeschlossen. Im Rahmen des Dossiers werden Daten der Teilpopulation der Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1a betrachtet, da nur für diese Patienten die Anwendung von OBV/PTV/r zulassungskonform in Kombination mit DSV und RBV erfolgte.

Für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von OBV/PTV/r+DSV bei den unvorbehandelten Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1b bzw. von OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten und vorbehandelten Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1a werden neben den Ergebnissen der direkt vergleichenden Studien zusätzlich die Ergebnisse der randomisierten Phase III Studien PEARL-III bzw. PEARL-IV, SAPPHERE-I und SAPPHERE-II dargestellt. Diese Studien sind Basis der Zulassung, enthalten jedoch keinen direkten Vergleich zur zVT, sondern vergleichen unterschiedliche OBV/PTV/r-Behandlungsregime miteinander. In die Studien SAPPHERE-I und SAPPHERE-II wurden Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1a und -1b eingeschlossen, jedoch wurden nur die Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1a zulassungskonform behandelt, da die Behandlungsregime der SAPPHERE Studien RBV beinhalteten.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von OBV/PTV/r+DSV gegenüber der Triple-Therapie für die Population der vorbehandelten cHCV-Patienten von Genotyp-1b wird eine nicht mit der zVT vergleichende randomisierte Phase III Studie (PEARL-II) herangezogen, da ein direkter Vergleich mit der zVT nicht vorliegt. Ergänzend werden für die Ableitung des Zusatznutzens

die Daten der vergleichenden Studie MALACHITE-II präsentiert, in der die vorbehandelten Genotyp-1b-Patienten OBV/PTV/r+DSV +RBV erhielten.

Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der peg-IFN/RBV Dual-Therapie bei unvorbehandelten cHCV-Genotyp-1a- und -1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose bzw. gegenüber der TVR-basierten Triple-Therapie bei vorbehandelten cHCV-Genotyp-1a- und -1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose beruht auf einer randomisierten kontrollierten Phase III Studie (TURQUOISE-II). Basierend auf dieser Studie wird auf weitere Analysen der unvorbehandelten und vorbehandelten Patienten mit cHCV-Infektion Genotyp-1b und kompensierter Zirrhose zurückgegriffen, die – entsprechend der Zulassung – über 12 Wochen mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelt wurden, sowie auf Analysen der unvorbehandelten und vorbehandelten Patienten mit cHCV-Infektion vom Genotyp-1a und kompensierter Zirrhose, die über 24 Wochen mit OBV/PTV/r+DSV +RBV therapiert wurden.

Für Patienten nach Lebertransplantation wird zur Bewertung des Zusatznutzens von OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der peg-IFN/RBV Dual-Therapie eine nicht randomisierte, einarmige Phase II Studie (CORAL-I/Kohorte-1) herangezogen, für Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion sowohl der 12-wöchige als auch der 24-wöchige Behandlungsarm einer nicht direkt vergleichenden RCT (TURQUOISE-I).

Die meisten im Rahmen des Dossiers eingeschlossenen Studien sind RCT. Neben den präspezifizierten Analysen werden zusätzlich post-hoc Analysen durchgeführt, um den inhaltlichen und formalen Anforderungen der Dossievorlage und der Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodik gerecht zu werden.

Es wird eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medica Database) und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) für das zu bewertende Arzneimittel durchgeführt. Darüber hinaus wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen oder noch laufenden Studien gemacht, die über die öffentlich verfügbaren Studienregister clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, PharmNet.Bund sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der World Health Organization [WHO]) erfolgt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Folgende Einschlusskriterien werden für die Identifikation von geeigneten Studien für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens festgelegt. Die Abweichung von einem Kriterium definiert das entsprechende Ausschlusskriterium.

Population

Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C (cHC).

Folgende Teilpopulationen werden betrachtet:

- unvorbehandelte/vorbehandelte Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose
- unvorbehandelte/vorbehandelte Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose
- unvorbehandelte/vorbehandelte Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose
- unvorbehandelte/vorbehandelte Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose
- Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation
- Genotyp-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion

Intervention

OBV/PTV/r (25 mg/150 mg/100 mg; zwei 12,5 mg/75 mg/50 mg Tabletten morgens) in Kombination mit DSV (2 x täglich 250 mg) bei Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose bzw. OBV/PTV/r (25 mg/150 mg/100 mg; zwei 12,5 mg/75 mg/50 mg Tabletten morgens) in Kombination mit DSV (2 x täglich 250 mg) und RBV (1.000 mg – 1.200 mg) bei Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose.

Die Intervention wird den Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion analog zu den monoinfizierten Patienten verabreicht. Patienten nach Lebertransplantation können, sofern notwendig, auch mit einer erniedrigten RBV-Dosis behandelt werden.

Vergleichstherapie

Für unvorbehandelte und vorbehandelte Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose sowie für vorbehandelte Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose:

- TVR-basierte Triple-Therapie (TVR+peg-IFN/RBV)

Für unvorbehandelte Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose sowie für die besonderen Patientenpopulationen der Patienten nach Lebertransplantation und der Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion:

- peg-IFN/RBV Dual-Therapie (peg-IFN/RBV)

Endpunkte

In den eingeschlossenen Studien muss mindestens einer der folgenden in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet werden:

- Mortalität
- Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studientyp

Sofern vorhanden werden für die Nutzen- und Zusatznutzenableitung direkt vergleichende RCT zur zVT verwendet. Ist dies nicht möglich wird auf die beste verfügbare Evidenz zurückgegriffen.

Studiendauer

Die Mindeststudiendauer beträgt 24 Wochen bzw. für Genotyp-1a-Patienten mit Zirrhose 36 Wochen.

Publikationstyp

Zu den eingeschlossen Studien müssen Studienberichte, -publikationen bzw. Zusatzanalysen oder ausführliche Erlebnisberichte aus einem Studienregister verfügbar sein.

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

Die eingeschlossenen RCT werden entsprechend dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement dargestellt. Für die beiden einarmigen Studien wird soweit möglich ebenfalls das CONSORT-Statement sowie zusätzlich das Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs (TREND)-Statement angewendet.

Verzerrungsaspekte werden sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch jeweils gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage in Anhang 4-F bewertet. Die Studienpopulationen werden anhand demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben. Alle in die Zusatznutzenbetrachtung eingeschlossenen Endpunkte werden als patientenrelevant betrachtet (Abschnitt 4.2.5.2).

Es werden grundsätzlich nur solche Daten aus Behandlungsarmen dargestellt und in die Nutzenbewertung eingeschlossen, in denen das zu bewertende Arzneimittel zulassungskonform verabreicht wurde. Um den Zulassungsstatus zu berücksichtigen, werden auch Zusatzanalysen von Teilpopulationen dargestellt.

Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten erfolgt nicht, da je Teilpopulation nur eine relevante Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wird bzw. eine Synthese aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns nicht möglich ist.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Studienergebnisse der einzelnen Teilpopulationen zu den Endpunkten Mortalität, dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂), gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UE sind in den nachfolgenden Tabellen zusammengefasst (Tabelle 4-1 - Tabelle 4-10).

Die Subgruppenanalysen der direkt vergleichenden Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II zeigten hinsichtlich der Endpunkte SVR₁₂, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE über alle betrachteten Subgruppen hinweg keine fazitrelevanten Hinweise auf Effektmodifikationen. Für den Endpunkt Mortalität wurden wegen der geringen Ereigniszahlen keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Bei den Studien aus den weiteren Untersuchungen (PEARL-III, PEARL-II, PEARL-IV, SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II, TURQUOISE-II, CORAL-I/Kohorte 1, TURQUOISE-I) wurde auf die Darstellung von Subgruppen bezüglich des Endpunktes SVR₁₂ aufgrund von Ansprechraten von nahezu 100% in allen Patientenpopulationen mit Ausnahme der Patienten mit kompensierter Zirrhose (TURQUOISE-II) verzichtet. Bei letzteren zeigten sich konsistente Ergebnisse zu SVR₁₂ über alle Subgruppen hinweg. In Hinblick auf die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE wurden für die HCV-Genotyp-1-Patienten mit Zirrhose Subgruppenanalysen dargestellt. Über alle hier betrachteten

Die in Tabelle 4-1 dargestellten Ergebnisse zu der Subgruppen hinweg zeigten sich weitgehend konsistente Ergebnisse.

Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion

Unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose

Patientenpopulation der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose entstammen der randomisierten Phase IIIb Studie MALACHITE-I. Dargestellt sind die Patienten, die mit OBV/PTV/r+DSV oder mit der zVT TVR+peg-IFN/RBV behandelt wurden. Ergänzend werden die Ergebnisse der zulassungsrelevanten randomisierten Phase III Studie PEARL-III gezeigt.

Tabelle 4-1: Studienergebnisse der Patientenpopulation der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied¹⁾ [95%-KI], p-Wert
Mortalität	N	n (%)	N	n (%)	OR RR RD
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	0 (0,0)	n.b. n.b. n.b.
PEARL-III	209	0 (0,0)	-	-	-
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)	N	n (%)	N	n (%)	OR²⁾ RR RD
MALACHITE-I	83	81 (97,6)	41	32 (78,0)	11,39 [2,33;55,63], 0,0026 1,25 [1,06;1,48], 0,0083 0,20 [0,06;0,33], 0,0034
PEARL-III	209	209 (100,0)	-	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen)	N	n (%)	N	n (%)	OR RR RD
HCVPRO					
MALACHITE-I (Behandlungswoche 12)	78	68 (87,18)	36	5 (13,89)	42,16 [13,29;133,75], <0,0001 6,28 [2,77;14,22], <0,0001 0,73 [0,60;0,87], <0,0001
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	83	71 (85,54)	40	14 (35,00)	10,99 [4,50;26,82], <0,0001 2,44 [1,59;3,76], <0,0001 0,51 [0,34;0,67], <0,0001

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied¹⁾ [95%-KI], p-Wert
EQ-5D-5L Health Index Score					
MALACHITE-I (Behandlungswoche 12)	78	66 (84,62)	36	9 (25,00)	16,50 [6,23;43,67], <0,0001 3,38 [1,91;6,01], <0,0001 0,60 [0,43;0,76], <0,0001
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	83	69 (83,13)	40	18 (45,00)	6,02 [2,58;14,06], <0,0001 1,85 [1,29;2,64], 0,0007 0,38 [0,21;0,56], <0,0001
SF-36v2 (körperlicher Summenscore)					
MALACHITE-I (Behandlungswoche 12)	78	74 (94,87)	36	11 (30,56)	42,05 [12,28;143,98], <0,0001 3,10 [1,89;5,09], <0,0001 0,64 [0,48;0,80], <0,0001
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	83	79 (95,18)	40	18 (45,00)	24,14 [7,40;78,71], <0,0001 2,12 [1,50;2,99], <0,0001 0,50 [0,34;0,66], <0,0001
SF-36v2 (mentaler Summenscore)					
MALACHITE-I (Behandlungswoche 12)	78	63 (80,77)	36	9 (25,00)	12,60 [4,92;32,30], <0,0001 3,23 [1,82;5,75], <0,0001 0,56 [0,39;0,72], <0,0001
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	83	67 (80,72)	40	17 (42,50)	5,67 [2,47;13,00], <0,0001 1,90 [1,30;2,76], 0,0008 0,38 [0,21;0,56], <0,0001

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied¹⁾ [95%-KI], p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	N	Veränderung MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	MWD³⁾ Hedges'g
EQ-5D VAS					
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	83	2,5 (11,39)	40	-7,6 (17,92)	8,31 [3,29;13,33], 0,001 0,73 [0,34;1,11], 0,0003
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	81	3,9 (12,21)	40	0,6 (11,02)	1,40 [-2,59;5,39], 0,488 0,28 [-0,10;0,66], 0,1534
WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Aktivitäten)					
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	82	4,9 (19,52)	40	21,8 (28,99)	-14,81 [-23,34;-6,28], <0,001 -0,73 [-1,12;-0,34], 0,0002
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	79	-1,0 (20,98)	40	3,5 (15,11)	-3,35 [-9,85;3,14], 0,308 -0,23 [-0,61;0,15], 0,2322
WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität)					
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	45	0,7 (14,81)	26	18,7 (28,57)	-15,97 [-25,89;-6,05], 0,002 -0,85 [-1,36;-0,35], 0,0009
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	40	1,0 (22,31)	27	6,5 (25,72)	-2,00 [-13,13;9,12], 0,720 -0,23 [-0,72;0,26], 0,3594

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied¹⁾ [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD Hedges'g
HCVTSat (allgemeine Patientenzufriedenheit)					
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	78	9,7 (0,63)	34	8,3 (2,29)	1,40 [0,62;2,18], 0,0005 0,96 [0,60;1,45], <0,0001
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	82	9,7 (0,75)	41	8,3 (2,41)	1,40 [0,64;2,16], 0,0003 0,92 [0,53;1,31], <0,0001
HCVTSat (zusammengesetzter Index Score)					
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	78	4,0 (0,93)	34	3,6 (0,93)	0,40 [0,03;0,77], 0,0364 0,43 [0,02;0,83], 0,0396
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	82	4,1 (0,91)	41	3,8 (1,06)	0,30 [-0,08;0,68], 0,1214 0,31 [-0,07;0,69], 0,1072
UE	N	n (%)	N	n (%)	OR RR RD
Gesamtrate UE					
MALACHITE-I	83	41 (49,4)	41	40 (97,6)	0,02 [0,00;0,19], 0,0003 0,51 [0,41;0,63], <0,0001 -0,48 [-0,60;-0,36] <0,0001
PEARL-III	209	140 (67,0)	-	-	-

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied¹⁾ [95%-KI], p-Wert
SUE					
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	6 (14,6)	0,03 [0,00;0,60], 0,0209 0,04 [0,00;0,67], 0,0252 -0,15 [-0,26;-0,04], 0,0095
PEARL-III	209	4 (1,9)	-	-	-
Therapieabbrüche aufgrund UE					
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	7 (17,1)	0,03 [0,00;0,50], 0,0149 0,03 [0,00;0,57], 0,0189 -0,17 [-0,29;-0,05], 0,0042
PEARL-III	209	0 (0,0)	-	-	-
Anämie-bedingte Ereignisse					
MALACHITE-I	83	1 (1,2)	41	20 (48,8)	0,01 [0,00;0,10], <0,0001 0,02 [0,00;0,18], 0,0002 -0,48 [-0,63;-0,32], <0,0001
PEARL-III	209	1 (0,5)	-	-	-
Hautausschläge (Rash)					
MALACHITE-I	83	6 (7,2)	41	22 (53,7)	0,07 [0,02;0,19], <0,0001 0,13 [0,06;0,31], <0,0001 -0,46 [-0,63;-0,30], <0,0001
PEARL-III	209	22 (10,5)	-	-	-

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied¹⁾ [95%-KI], p-Wert
Schwere Hautreaktionen					
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	1 (2,4)	0,16 [0,01;4,06], 0,2678 0,17 [0,01;4,00], 0,2693 -0,02 [-0,08;0,03], 0,4137
PEARL-III	209	0 (0,0)	-	-	-
Bilirubin-bedingte Ereignisse					
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	0 (0,0)	n.b. n.b. n.b.
PEARL-III	209	2 (1,0)	-	-	-
Leber-bezogene Ereignisse					
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	0 (0,0)	n.b. n.b. n.b.
PEARL-III	209	0 (0,0)	-	-	-
Neutropenien					
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	12 (29,3)	0,01 [0,00;0,25], 0,0035 0,02 [0,00;0,33], 0,0062 -0,29 [-0,43;-0,15], <0,0001
Thrombozytopenien					
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	1 (2,4)	0,16 [0,01;4,06], 0,2678 0,17 [0,01;4,00], 0,2693 -0,02 [-0,08;0,03], 0,4137

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied¹⁾ [95%-KI], p-Wert
Psychiatrische Erkrankungen					
MALACHITE-I	83	4 (4,8)	41	4 (9,8)	0,47 [0,11;1,98], 0,3018 0,49 [0,13;1,88], 0,3003 -0,05 [-0,15;0,05], 0,3421
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT; Effektschätzungen nicht-adjustiert, falls nicht anders angegeben ²⁾ Effektschätzung nicht-adjustiert, da kein logistisches Modell berechnet werden konnte. ³⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, berechnet durch ein ANCOVA-Modell mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; HCVTSat: HCV Treatment Satisfaction; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-HCV: Work Productivity and Activity Impairment HCV					

Vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose

Tabelle 4-2 fasst die Ergebnisse der Teilpopulation der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose zusammen. Dargestellt sind die Ergebnisse der mit peg-IFN/RBV vorbehandelten und mit OBV/PTV/r+DSV therapierten Patienten aus der randomisierten, Phase III Studie PEARL-II.

Tabelle 4-2: Studienergebnisse der Patientenpopulation der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV	
Mortalität	N	n (%)
PEARL-II	95	0 (0,0)
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)	N	n (%)
PEARL-II	91	91 (100,0)
UE	N	n (%)
Gesamtrate UE PEARL-II	95	74 (77,9)
SUE PEARL-II	95	2 (2,1)
Therapieabbrüche aufgrund UE PEARL-II	95	0 (0,0)
Anämie-bedingte Ereignisse PEARL-II	95	0 (0,0)
Hautausschläge (Rash) PEARL-II	95	13 (13,7)
Schwere Hautreaktionen PEARL-II	95	0 (0,0)
Bilirubin-bedingte Ereignisse PEARL-II	95	2 (2,1)
Leber-bezogene Ereignisse PEARL-II	95	0 (0,0)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose

Tabelle 4-3 stellt die Ergebnisse der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose dar. Gezeigt sind zum einen die Ergebnisse aus der randomisierten Studie MALCHITE-I, die einen direkten Vergleich der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV mit

der zVT (TVR+peg-IFN/RBV) ermöglicht, sowie unterstützend die Daten der randomisierten Phase III Studie PEARL-IV und SAPPHIRE-I.

Tabelle 4-3: Studienergebnisse der Patientenpopulation der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied ¹⁾ [95%-KI], p-Wert
Mortalität	N	n (%)	N	n (%)	OR RR RD
MALACHITE-I	69	1 (1,4)	34	0 (0,0)	1,51 [0,06;38,07], 0,8020 1,50 [0,06;35,88], 0,8023 0,01 [-0,04;0,07], 0,5844
PEARL-IV	100	0 (0,0)	-	-	-
SAPPHIRE-I	322	1 (0,3)	-	-	-
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR ₁₂)	N	n (%)	N	n (%)	OR ²⁾ RR RD
MALACHITE-I	69	67 (97,1)	34	28 (82,4)	7,2 [1,4;38,0], 0,021 1,18 [1,00;1,38], 0,0447 0,15 [0,01;0,28], 0,0311
PEARL-IV	100	97 (97,0)	-	-	-
SAPPHIRE-I	322	308 (95,7)	-	-	-

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied ¹⁾ [95%-KI], p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen)	N	n (%)	N	n (%)	OR RR RD
HCVPRO					
MALACHITE-I (Behandlungswoche 12)	66	44 (66,67)	30	7 (23,33)	6,57 [2,44;17,66], 0,0002 2,86 [1,46;5,59], 0,0022 0,43 [0,24;0,62], <0,0001
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	68	43 (63,24)	32	12 (37,50)	2,87 [1,20;6,84], 0,0175 1,69 [1,04;2,73], 0,0338 0,26 [0,05;0,46], 0,0130
EQ-5D-5L Health Index Score					
MALACHITE-I (Behandlungswoche 12)	66	33 (50,00)	30	6 (20,00)	4,00 [1,45;11,05], 0,0075 2,50 [1,17;5,32], 0,0174 0,30 [0,11;0,49], 0,0017
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	69	34 (49,28)	32	12 (37,5)	1,62 [0,69;3,82], 0,2706 1,31 [0,79;2,18], 0,2914 0,12 [-0,09;0,32], 0,2604
SF-36v2 (körperlicher Summenscore)					
MALACHITE-I (Behandlungswoche 12)	66	51 (77,27)	30	8 (26,67)	9,35 [3,46;25,24], <0,0001 2,90 [1,58;5,32], 0,0006 0,51 [0,32;0,69], <0,0001
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	69	53 (76,81)	32	19 (59,38)	2,27 [0,92;5,58], 0,0748 1,29 [0,94;1,77], 0,1086 0,17 [-0,02;0,37], 0,0830

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied¹⁾ [95%-KI], p-Wert
SF-36v2 (mentaler Summenscore)					
MALACHITE-I (Behandlungswoche 12)	66	44 (66,67)	30	10 (33,33)	4,00 [1,60;9,99], 0,0030 2,00 [1,17;3,41], 0,0110 0,33 [0,13;0,54], 0,0013
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	69	44 (63,77)	32	15 (46,88)	1,99 [0,85;4,67], 0,1115 1,36 [0,90;2,05], 0,1407 0,17 [-0,04;0,38], 0,1093
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	N	Veränderung MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	MWD³⁾ Hedges'g
EQ-5D VAS					
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	69	2,1 (15,55)	32	-4,4 (16,20)	6,54 [0,37;12,71], 0,038 0,41 [-0,01;0,83], 0,0579
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	69	5,3 (14,09)	33	0,8 (16,01)	4,58 [-1,47;10,62], 0,136 0,30 [-0,11;0,72], 0,1542
WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Aktivitäten)					
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	68	8,7 (27,64)	32	25,3 (31,93)	-17,76 [-28,97;-6,55], 0,002 -0,57 [-0,99;-0,14], 0,0094
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	68	-0,9 (28,48)	32	3,4 (22,80)	-5,4 [-15,4;4,59], 0,286 -0,16 [-0,58;0,26], 0,4585

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied¹⁾ [95%-KI], p-Wert
WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität)					
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	34	16,8 (31,75)	15	20,9 (35,72)	-4,72 [-25,81;16,36], 0,654 -0,12 [-0,73;0,49], 0,6934
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	28	0,4 (12,90)	13	6,4 (19,03)	-4,75 [-15,56;6,06], 0,379 -0,39 [-1,05;0,27], 0,2485
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD Hedges'g
HCVTSat (allgemeine Patientenzufriedenheit)					
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	66	9,5 (1,43)	29	7,9 (2,63)	1,60 [0,58;2,62], 0,0021 0,85 [0,39;1,3], 0,0003
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	69	9,6 (1,43)	32	8,1 (2,97)	1,50 [0,42;2,58], 0,0066 0,73 [0,3;1,16], 0,0004
HCVTSat (zusammengesetzter Index Score)					
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	66	3,7 (0,83)	26	3,3 (0,86)	0,40 [0,01;0,79], 0,0425 0,47 [0,01;0,93], 0,0434
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	69	4,0 (0,71)	33	3,5 (0,85)	0,50 [0,17;0,83], 0,0034 0,65 [0,23;1,08], 0,0025

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied ¹⁾ [95%-KI], p-Wert
UE	N	n (%)	N	n (%)	OR RR RD
Gesamtrate UE					0,10 [0,01;1,87], 0,1252 0,89 [0,81;0,98], 0,0185 -0,12 [-0,20;-0,03], 0,0083
MALACHITE-I	69	61 (88,4)	34	34 (100,0)	
PEARL-IV	100	92 (92,0)	-	-	-
SAPPHIRE-I	322	282 (87,6)	-	-	-
SUE					0,06 [0,00;1,29], 0,0730 0,07 [0,00;1,34], 0,0780 -0,09 [-0,19;0,01], 0,0879
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	3 (8,8)	
PEARL-IV	100	3 (3,0)	-	-	-
SAPPHIRE-I	322	7 (2,2)	-	-	-
Therapieabbrüche aufgrund UE					0,11 [0,01;1,03], 0,0530 0,12 [0,01;1,06], 0,0566 -0,10 [-0,22;0,01], 0,0708
MALACHITE-I	69	1 (1,4)	34	4 (11,8)	
PEARL-IV	100	0 (0,0)	-	-	-
SAPPHIRE-I	322	2 (0,6)	-	-	-

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied¹⁾ [95%-KI], p-Wert
Anämie-bedingte Ereignisse					
MALACHITE-I	69	5 (7,2)	34	17 (50,0)	0,08 [0,03;0,24], <0,0001 0,14 [0,06;0,36], <0,0001 -0,43 [-0,61;-0,25], <0,0001
PEARL-IV	100	9 (9,0)	-	-	-
SAPPHIRE-I	322	23 (7,1)	-	-	-
Hautausschläge (Rash)					
MALACHITE-I	69	20 (29,0)	34	25 (73,5)	0,15 [0,06;0,37], <0,0001 0,39 [0,26;0,60], <0,0001 -0,45 [-0,63;-0,26], <0,0001
PEARL-IV	100	26 (26,0)	-	-	-
SAPPHIRE-I	322	95 (29,5)	-	-	-
Schwere Hautreaktionen					
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	0 (0,0)	n.b. n.b. n.b.
PEARL-IV	100	0 (0,0)	-	-	-
SAPPHIRE-I	322	0 (0,0)	-	-	-
Bilirubin-bedingte Ereignisse					
MALACHITE-I	69	1 (1,4)	34	0 (0,0)	1,51 [0,06;38,07], 0,8020 1,50 [0,06;35,88], 0,8023 0,01 [-0,04;0,07], 0,5844
PEARL-IV	100	1 (1,0)	-	-	-
SAPPHIRE-I	322	5 (1,6)	-	-	-

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied¹⁾ [95%-KI], p-Wert
Leber-bezogene Ereignisse					
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	0 (0,0)	n.b. n.b. n.b.
PEARL-IV	100	0 (0,0)	-	-	-
SAPPHIRE-I	322	1 (0,3)	-	-	-
Neutropenien					
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	5 (14,7)	0,04 [0,00;0,72], 0,0293 0,05 [0,00;0,80], 0,0346 -0,15 [-0,27;-0,02], 0,0183
Thrombozytopenien					
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	1 (2,9)	0,16 [0,01;4,05], 0,2668 0,17 [0,01;3,99], 0,2687 -0,03 [-0,10;0,04], 0,4098
Psychiatrische Erkrankungen					
MALACHITE-I	69	19 (27,5)	34	14 (41,2)	0,54 [0,23;1,29], 0,1655 0,67 [0,38;1,16], 0,1553 -0,14 [-0,33;0,06], 0,1729

¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT; Effektschätzungen nicht-adjustiert, falls nicht anders angegeben

²⁾ OR wurde adjustiert mittels eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlungsarm, Baseline log₁₀ HCV-RNA-Level und IL28B-Genotyp (CC vs. nicht-CC) als Prädiktoren. RR und RD wurden nicht adjustiert.

³⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, berechnet durch ein ANCOVA-Modell mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor.

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; HCVTSat: HCV Treatment Satisfaction; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-HCV: Work Productivity and Activity Impairment HCV

Vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose

Die in Tabelle 4-4 dargestellten Ergebnisse zu der Teilpopulation der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose entstammen der randomisierten Phase IIIb Studie MALACHITE-II. Gezeigt sind die Daten der mit peg-IFN/RBV vorbehandelten Patienten, die mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelt wurden. Ergänzend werden die Ergebnisse aus der Phase III Studie SAPPHIRE-II gezeigt.

Tabelle 4-4: Studienergebnisse der Patientenpopulation der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied¹⁾ [95%-KI], p-Wert
Mortalität	N	n (%)	N	n (%)	OR RR RD
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b. n.b. n.b.
SAPPHIRE-II	173	0 (0,0)	-	-	-
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)	N	n (%)	N	n (%)	OR²⁾ RR RD
MALACHITE-II	19	19 (100,0)	7	4 (57,1)	30,33 [1,32;697,65], 0,0329 1,73 [0,94;3,21], 0,0797 0,43 [0,08;0,78], 0,0166
SAPPHIRE-II	173	166 (96,0)	-	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen)	N	n (%)	N	n (%)	OR RR RD
HCVPRO					
MALACHITE-II (Behandlungswoche 12)	18	9 (50,0)	4	1 (25,0)	3,00 [0,26;34,57], 0,3784 2,00 [0,34;11,61], 0,4399 0,25 [-0,23;0,73], 0,3105
MALACHITE-II (Ende der Behandlung)	18	12 (66,7)	6	1 (16,7)	10,00 [0,94;105,92], 0,0559 4,00 [0,65;24,66], 0,1352 0,50 [0,13;0,87], 0,0080

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied¹⁾ [95%-KI], p-Wert
EQ-5D-5L Health Index Score					
MALACHITE-II (Behandlungswoche 12)	18	5 (27,8)	4	0 (0,0)	3,67 [0,17;80,21], 0,4092 2,89 [0,19;44,04], 0,4441 0,28 [-0,05;0,61], 0,1018
MALACHITE-II (Ende der Behandlung)	18	5 (27,8)	6	0 (0,0)	5,30 [0,25;111,00], 0,2829 4,05 [0,26;64,18], 0,3208 0,28 [0,00;0,56], 0,0512
SF-36v2 (körperlicher Summenscore)					
MALACHITE-II (Behandlungswoche 12)	19	16 (84,2)	4	0 (0,0)	42,43 [1,83;981,41], 0,0194 8,25 [0,59;115,30], 0,1168 0,84 [0,53;1,15], <0,0001
MALACHITE-II (Ende der Behandlung)	19	16 (84,2)	6	3 (50,0)	5,33 [0,71;40,22], 0,1044 1,68 [0,74;3,84], 0,2147 0,34 [-0,09;0,77], 0,1210
SF-36v2 (mentaler Summenscore)					
MALACHITE-II (Behandlungswoche 12)	19	10 (52,6)	4	1 (25,0)	3,33 [0,29;38,08], 0,3326 2,11 [0,37;12,12], 0,4045 0,28 [-0,20;0,76], 0,2593
MALACHITE-II (Ende der Behandlung)	19	10 (52,6)	6	2 (33,3)	2,22 [0,33;15,18], 0,4154 1,58 [0,47;5,29], 0,4591 0,19 [-0,25;0,63], 0,3889

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied ¹⁾ [95%-KI], p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	N	Veränderung MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	MWD ³⁾ Hedges'g
EQ-5D VAS					
MALACHITE-II (Ende der Behandlung)	18	-0,7 (11,66)	6	-6,3 (12,64)	7,91 [-4,43;20,26], 0,197 0,45 [-0,48;1,39], 0,3402
MALACHITE-II (Post-Behandlungswoche 12)	18	4,6 (9,43)	6	14,0 (8,83)	-6,70 [-15,96;2,56], 0,147 -0,98 [-1,95;0,00], 0,0490
WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Aktivitäten)					
MALACHITE-II (Ende der Behandlung)	18	0,6 (17,65)	6	38,3 (36,01)	-33,46 [-55,99;-10,93], 0,006 -1,57 [-2,62;-0,53], 0,0032
MALACHITE-II (Post-Behandlungswoche 12)	18	1,1 (26,10)	7	5,7 (7,87)	-0,63 [-21,35;20,09], 0,950 -0,20 [-1,07;0,68], 0,662
WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität)					
MALACHITE-II (Ende der Behandlung)	12	3,3 (23,71)	3	17,2 (33,08)	-11,37 [-43,94;21,20], 0,462 -0,52 [-1,8;0,77], 0,4311
MALACHITE-II (Post-Behandlungswoche 12)	9	-8,9 (23,15)	4	-14,6 (24,35)	-5,20 [-12,66;2,27], 0,152 0,23 [-0,96;1,41], 0,7082
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD Hedges'g
HCVTSat (allgemeine Patientenzufriedenheit)					
MALACHITE-II (Ende der Behandlung)	19	9,4 (1,26)	5	6,2 (3,96)	3,20 [-0,32;6,72], 0,0745 1,52 [0,43;2,61], 0,0064

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied¹⁾ [95%-KI], p-Wert
HCVTSat (zusammengesetzter Index Score)					
MALACHITE-II (Ende der Behandlung)	19	3,4 (0,74)	6	3,0 (0,58)	0,40 [-0,17;0,97], 0,1698 0,55 [-0,39;1,48], 0,2511
UE	N	n (%)	N	n (%)	OR RR RD
Gesamtrate UE					
MALACHITE-II	19	16 (84,2)	7	7 (100,0)	0,31 [0,01;6,88], 0,4623 0,85 [0,70;1,02], 0,0836 -0,16 [-0,39;0,08], 0,1904
SAPPHIRE-II	173	162 (93,6)	-	-	-
SUE					
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b. n.b. n.b.
SAPPHIRE-II	173	3 (1,7)	-	-	-
Therapieabbrüche aufgrund UE					
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	2 (28,6)	0,06 [0,00;1,36], 0,0764 0,08 [0,00;1,49], 0,0904 -0,29 [-0,61;0,04], 0,0882
SAPPHIRE-II	173	1 (0,6)	-	-	-

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied¹⁾ [95%-KI], p-Wert
Anämie-bedingte Ereignisse					
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	2 (28,6)	0,06 [0,00;1,36], 0,0764 0,08 [0,00;1,49], 0,0904 -0,29 [-0,61;0,04], 0,0882
SAPPHIRE-II	173	13 (7,5)	-	-	-
Hautausschläge (Rash)					
MALACHITE-II	19	5 (26,3)	7	6 (85,7)	0,06 [0,01;0,62], 0,0186 0,31 [0,14;0,69], 0,0043 -0,59 [-0,92;-0,27], 0,0004
SAPPHIRE-II	173	61 (35,3)	-	-	-
Schwere Hautreaktionen					
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b. n.b. n.b.
SAPPHIRE-II	173	0 (0,0)	-	-	-
Bilirubin-bedingte Ereignisse					
MALACHITE-II	19	1 (5,3)	7	0 (0,0)	1,22 [0,04;33,34], 0,9078 1,20 [0,05;26,47], 0,9080 0,05 [-0,15;0,26], 0,6124
SAPPHIRE-II	173	4 (2,3)	-	-	-

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied¹⁾ [95%-KI], p-Wert
Leber-bezogene Ereignisse					
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b. n.b. n.b.
SAPPHIRE-II	173	0 (0,0)	-	-	-
Neutropenien					
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,11 [0,00;3,08], 0,1948 0,13 [0,01;2,94], 0,2018 -0,14 [-0,42;0,14], 0,3156
Thrombozytopenien					
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b. n.b. n.b.
Psychiatrische Erkrankungen					
MALACHITE-II	19	5 (26,3)	7	5 (71,4)	0,14 [0,02;0,99], 0,0483 0,37 [0,15;0,89], 0,0272 -0,45 [-0,84;-0,06], 0,0230
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT; Effektschätzungen nicht-adjustiert, falls nicht anders angegeben ²⁾ Da das adjustierte OR nicht vorlag, wird hier das nicht-adjustierte OR angegeben. ³⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, berechnet durch ein ANCOVA-Modell mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; HCVTSat: HCV Treatment Satisfaction; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-HCV: Work Productivity and Activity Impairment HCV					

Unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Die Daten aus Tabelle 4-5 zur Patientenpopulation der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose, die mit OBV/PTV/r+DSV +RBV über 12 Wochen behandelt wurden, sind der randomisierten Phase III Studie TURQUOISE-II entnommen.

Tabelle 4-5: Studienergebnisse der Patientenpopulation der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Endpunktkategorie	OBV/PTV/r+DSV +RBV	
Endpunkt Studie		
Mortalität	N	n (%)
TURQUOISE-II	22	0 (0,0)
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)	N	n (%)
TURQUOISE-II	22	22 (100,0)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen)	N	n (%)
HCVPRO		
TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	21	11 (52,4)
EQ-5D-5L Health Index Score		
TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	22	12 (54,5)
SF-36v2 (körperlicher Summenscore)		
TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	21	13 (61,9)
SF-36v2 (mentaler Summenscore)		
TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	21	16 (76,2)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	N	Veränderung MW (SD)
EQ-5D VAS		
TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	22	-0,09 (15,781)
TURQUOISE-II (Post-Behandlungswoche 12)	22	2,91 (16,397)
UE	N	n (%)
Gesamtrate UE		
TURQUOISE-II	22	20 (90,9)
SUE		
TURQUOISE-II	22	1 (4,5)

Endpunktkategorie	OBV/PTV/r+DSV +RBV	
Endpunkt Studie		
Therapieabbrüche aufgrund UE TURQUOISE-II	22	0 (0,0)
Anämie-bedingte Ereignisse TURQUOISE-II	22	4 (18,2)
Hautausschläge (Rash) TURQUOISE-II	22	4 (18,2)
Schwere Hautreaktionen TURQUOISE-II	22	0 (0,0)
Bilirubin-bedingte Ereignisse TURQUOISE-II	22	3 (13,6)
Leber-bezogene Ereignisse TURQUOISE-II	22	0 (0,0)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; MW: Mittelwert; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; SD: Standardabweichung; SF36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

Vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Für die Darstellung der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose in Tabelle 4-6 wird ebenfalls die Studie TURQUOISE-II verwendet. Dargestellt sind die Daten der mit peg-IFN/RBV-vorbehandelten Patienten, die mit OBV/PTV/r+DSV +RBV über 12 Wochen behandelt wurden.

Tabelle 4-6: Studienergebnisse der Patientenpopulation der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Endpunktkategorie	OBV/PTV/r+DSV +RBV	
Endpunkt Studie		
Mortalität	N	n (%)
TURQUOISE-II	46	0 (0,0)
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)	N	n (%)
TURQUOISE-II	46	45 (97,8)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen)	N	n (%)
HCVPRO TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	45	26 (57,8)

Endpunktkategorie	OBV/PTV/r+DSV +RBV	
Endpunkt Studie		
EQ-5D-5L Health Index Score TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	44	27 (61,4)
SF-36v2 (körperlicher Summenscore) TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	46	33 (71,1)
SF-36v2 (mentaler Summenscore) TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	46	36 (78,3)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	N	Veränderung MW (SD)
EQ-5D VAS TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	44	0,75 (16,162)
TURQUOISE-II (Post-Behandlungswoche 12)	44	3,00 (19,770)
UE	N	n (%)
Gesamtrate UE TURQUOISE-II	46	43 (93,5)
SUE TURQUOISE-II	46	1 (2,2)
Therapieabbrüche aufgrund UE TURQUOISE-II	46	0 (0,0)
Anämie-bedingte Ereignisse TURQUOISE-II	46	7 (15,2)
Hautausschläge (Rash) TURQUOISE-II	46	15 (32,6)
Schwere Hautreaktionen TURQUOISE-II	46	0 (0,0)
Bilirubin-bedingte Ereignisse TURQUOISE-II	46	8 (17,4)
Leber-bezogene Ereignisse TURQUOISE-II	46	1 (2,2)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; MW: Mittelwert; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; SD: Standardabweichung; SF36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

Unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Die Ergebnisse der Studie TURQUOISE-II werden des Weiteren für die Patientenpopulation der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose herangezogen, die über 24 Wochen mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelt wurden (siehe Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Studienergebnisse der Patientenpopulation der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Endpunktkategorie	OBV/PTV/r+DSV +RBV	
Endpunkt Studie		
Mortalität	N	n (%)
TURQUOISE-II	56	0 (0,0)
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)	N	n (%)
TURQUOISE-II	56	53 (94,6)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen)	N	n (%)
HCVPRO		
TURQUOISE-II	55	32 (58,2)
EQ-5D-5L Health Index Score		
TURQUOISE-II	55	30 (54,5)
SF-36v2 (körperlicher Summenscore)		
TURQUOISE-II	55	41 (74,5)
SF-36v2 (mentaler Summenscore)		
TURQUOISE-II	55	35 (63,6)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	N	Veränderung MW (SD)
EQ-5D VAS		
TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	55	0,73 (18,561)
TURQUOISE-II (Post-Behandlungswoche 12)	53	3,36 (18,453)
UE	N	n (%)
Gesamtrate UE		
TURQUOISE-II	56	52 (92,9)
SUE		
TURQUOISE-II	56	2 (3,6)
Therapieabbrüche aufgrund UE		
TURQUOISE-II	56	3 (5,4)
Anämie-bedingte Ereignisse		
TURQUOISE-II	56	7 (12,5)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV	
Hautausschläge (Rash) TURQUOISE-II	56	22 (39,3)
Schwere Hautreaktionen TURQUOISE-II	56	0 (0,0)
Bilirubin-bedingte Ereignisse TURQUOISE-II	56	6 (10,7)
Leber-bezogene Ereignisse TURQUOISE-II	56	0 (0,0)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; MW: Mittelwert; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; SD: Standardabweichung; SF36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

Vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose

In Tabelle 4-8 sind die Ergebnisse der Patientenpopulation der vorbehandelten Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose, die über 24 Wochen mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelt wurden, gezeigt. Auch diese Daten sind in der Studie TURQUOISE-II enthalten.

Tabelle 4-8: Studienergebnisse der Patientenpopulation der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV	
Mortalität	N	n (%)
TURQUOISE-II	65	0 (0,0)
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)	N	n (%)
TURQUOISE-II	65	62 (95,4)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen)	N	n (%)
HCVPRO TURQUOISE-II	65	41 (63,1)
EQ-5D-5L Health Index Score TURQUOISE-II	65	39 (60,0)
SF-36v2 (körperlicher Summenscore) TURQUOISE-II	65	43 (66,2)
SF-36v2 (mentaler Summenscore) TURQUOISE-II	65	42 (64,6)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	N	Veränderung MW (SD)
EQ-5D VAS		
TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	65	-1,45 (15,469)
TURQUOISE-II (Post-Behandlungswoche 12)	63	4,32 (14,622)
UE	N	n (%)
Gesamtrate UE		
TURQUOISE-II	65	59 (90,8)
SUE		
TURQUOISE-II	65	3 (4,6)
Therapieabbrüche aufgrund UE		
TURQUOISE-II	65	1 (1,5)
Anämie-bedingte Ereignisse		
TURQUOISE-II	65	7 (10,8)
Hautausschläge (Rash)		
TURQUOISE-II	65	29 (44,6)
Schwere Hautreaktionen		
TURQUOISE-II	65	0 (0,0)
Bilirubin-bedingte Ereignisse		
TURQUOISE-II	65	5 (7,7)
Leber-bezogene Ereignisse		
TURQUOISE-II	65	2 (3,1)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; EQ-5D(-5L): Euro-QoL-5 Dimensions(-5 Level); HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; MW: Mittelwert; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; SD: Standardabweichung; SF36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, besondere Populationen

HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation

Tabelle 4-9 fasst die Ergebnisse der Kohorte-1 der Phase II Studie CORAL-I zusammen. Gezeigt sind die Daten der für 24 Wochen mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelten HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation.

Tabelle 4-9: Studienergebnisse der besonderen Patientenpopulation der HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV	
Mortalität	N	n (%)
CORAL-I/Kohorte-1	34	0 (0,0)
Dauerhaftes virologisches Ansprechen(SVR₁₂)	N	n (%)
CORAL-I/Kohorte-1	34	33 (97,1)
UE	N	n (%)
Gesamtrate UE CORAL-I/Kohorte-1	34	33 (97,1)
SUE CORAL-I/Kohorte-1	34	2 (5,9)
Therapieabbrüche aufgrund UE CORAL-I/Kohorte-1	34	1 (2,9)
Anämie-bedingte Ereignisse CORAL-I/Kohorte-1	34	10 (29,4)
Hautausschläge (Rash) CORAL-I/Kohorte-1	34	13 (38,2)
Schwere Hautreaktionen CORAL-I/Kohorte-1	34	0 (0,0)
Bilirubin-bedingte Ereignisse CORAL-I/Kohorte-1	34	0 (0,0)
Leber-bezogene Ereignisse CORAL-I/Kohorte-1	34	0 (0,0)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

HCV-Genotyp-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion

In Tabelle 4-10 sind die Ergebnisse der randomisierten Phase II/III Studie TURQUOISE-I zur Patientenpopulation der HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierten Patienten dargestellt. Im Rahmen der Studie wurden die ko-infizierten Patienten über 12 bzw. 24 Wochen mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelt.

Tabelle 4-10: Studienergebnisse der besonderen Patientenpopulation der HCV-Genotyp-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV	
	N	n (%)
Mortalität		
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	0 (0,0)
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	0 (0,0)
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)	N	n (%)
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	29 (93,5)
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	29 (90,6)
UE	N	n (%)
Gesamtrate UE		
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	28 (90,3)
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	28 (87,5)
SUE		
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	0 (0,0)
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	0 (0,0)
Therapieabbrüche aufgrund UE		
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	0 (0,0)
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	0 (0,0)
Anämie-bedingte Ereignisse		
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	4 (12,9)
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	3 (9,4)
Hautausschläge (Rash)		
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	9 (29,0)
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	7 (21,9)
Schwere Hautreaktionen		
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	0 (0,0)
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	0 (0,0)
Bilirubin-bedingte Ereignisse		
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	7 (22,6)
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	2 (6,3)

Endpunktkategorie	OBV/PTV/r+DSV +RBV	
Endpunkt		
Studie		
Leber-bezogene Ereignisse		
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	0 (0,0)
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	0 (0,0)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Über alle Patientenpopulationen hinweg zeigt sich eine hohe Wirksamkeit des OBV/PTV/r+DSV ±RBV-Regimes (siehe Tabelle 4-1 - Tabelle 4-10). Auch bei schwer zu behandelnden Patientenpopulationen, wie Patienten mit kompensierter Zirrhose, werden dauerhafte virologische Ansprechraten von z. B. 94,6% - 100% erreicht. Zudem wird die Kombinationstherapie durchweg gut vertragen.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist durch die grundsätzlich vergleichbaren Patientenpopulationen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Fragestellungen der Studiendesigns gegeben: Bei den direkt vergleichenden Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II entspricht das mittlere Alter den Angaben der Literatur für Deutschland. Auch die Geschlechterverteilung stimmt mit Ausnahme der unvorbehandelten Genotyp-1b-Patienten, die einen geringfügig höheren Frauenanteil aufwiesen, mit denen der Literatur für Deutschland überein. Dennoch wird auch bei der Patientengruppe der unvorbehandelten Genotyp-1b-Patienten von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Zudem wird bezüglich der geografischen Region sowie Ethnie von einer hohen Übereinstimmung zwischen den Studienpopulationen der MALACHITE Studien und der deutschen Zielpopulation ausgegangen. Letzteres trifft ebenfalls für die Studien aus den weiteren Untersuchungen zu. Auch hier entspricht das mittlere Alter den Angaben der Literatur für Deutschland, sowie die Geschlechterverteilung (Ausnahme PEARL-III) und Verteilung der Subgenotypen.

Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion

Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp-1 sprechen im Allgemeinen schlechter auf eine IFN-basierte HCV-Therapie an als Patienten mit einem HCV-Genotyp-2 oder -3, so dass der HCV-Genotyp-1 als ungünstiger prädiktiver Faktor gilt. Innerhalb dieser Patientenpopulation gelten vorbehandelte Patienten (peg-IFN/RBV), insbesondere Null-Responder, sowie Patienten mit Zirrhose als besonders schwer behandelbar.

Standardtherapie für die meisten Populationen der Genotyp-1-Patienten war, nach der Zulassung der beiden Proteaseinhibitoren BOC und TVR, die peg-IFN/RBV enthaltende Triple-Therapie (BOC+peg-IFN/RBV; TVR+peg-IFN/RBV). AbbVie folgt bei der Wahl der zVT den Empfehlungen des G-BA und wählt für unvorbehandelte Genotyp-1-Patienten mit

kompensierter Zirrhose die peg-IFN/RBV Dual-Therapie als zVT und für unvorbehandelte/vorbehandelte Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose sowie vorbehandelte Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose die TVR+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie.

Bei den Patientenpopulationen der unvorbehandelten/vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-/1b-Patienten ohne Zirrhose besteht anhand der Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II (Evidenzstufe 1b) die Möglichkeit des direkten Vergleichs von OBV/PTV/r+DSV ±RBV gegenüber der TVR+peg-IFN/RBV-basierten Triple-Therapie. OBV/PTV/r+DSV ±RBV ist der Triple-Therapie in allen Bereichen überlegen. Für die Ableitung des Zusatznutzens aller weiteren Genotyp-1-Patientenpopulationen bzw. unterstützend werden die einarmigen Studien aus den weiteren Untersuchungen (PEARL-III, PEARL-II, PEARL-IV, SAPPHERE-I, SAPPHERE-II, TURQUOISE-II) verwendet. Das Studiendesign dieser Studien sah als interne Kontrolle einen Vergleich gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV vor. Die Daten dieser Studien werden mit in der Literatur beschriebenen Ansprechraten und wenn möglich mit Daten zur Sicherheit in Bezug gesetzt. Das Heranziehen dieser Studien für die Ableitung des Zusatznutzens ist aufgrund des medizinischen Sachverhalts möglich.

Tabelle 4-11 fasst das Ausmaß des Zusatznutzens der Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion zusammen.

Tabelle 4-11: Zusammenfassung Ausmaß des Zusatznutzens der Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion

Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion	Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens	Gesamtausmaß des Zusatznutzens, Beweissicherheit
unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	erheblich, Hinweis
	SVR ₁₂	erheblich	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	beträchtlich (z. T. erheblich)	
	UE	beträchtlich (z. T. erheblich)	
vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	erheblich, Anhaltspunkt
	SVR ₁₂	erheblich	
	UE	beträchtlich	
unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	erheblich, Hinweis
	SVR ₁₂	erheblich	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	beträchtlich - erheblich	
	UE	beträchtlich	

Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion	Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens	Gesamtausmaß des Zusatznutzens, Beweissicherheit
vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	erheblich, Hinweis
	SVR ₁₂	erheblich	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Zusatznutzen nicht belegt	
	UE	beträchtlich	
unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	beträchtlich, Anhaltspunkt
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Zusatznutzen nicht belegt	
	SVR ₁₂	erheblich	
	UE	beträchtlich	
vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	beträchtlich, Anhaltspunkt
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Zusatznutzen nicht belegt	
	SVR ₁₂	erheblich	
	UE	beträchtlich	
unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	beträchtlich, Anhaltspunkt
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Zusatznutzen nicht belegt	
	SVR ₁₂	erheblich	
	UE	beträchtlich	
vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	beträchtlich, Anhaltspunkt
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Zusatznutzen nicht belegt	
	SVR ₁₂	erheblich	
	UE	beträchtlich	
Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; SVR ₁₂ : dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen; UE: unerwünschtes Ereignis			

Unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose

Die Ableitung des Zusatznutzens der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose erfolgt auf Basis der direkt vergleichenden Studie MALACHITE-I. Unterstützt werden diese Studiendaten durch die Ergebnisse der Studie PEARL-III.

Die beobachteten Ansprechraten von 97,6% in der Studie MALACHITE-I bzw. 100% in der Studie PEARL-III unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV bestätigen die hohe Wirksamkeit der neuen antiviralen Therapie. Die im Vergleich zur zVT deutlich gesteigerte Wirksamkeit und die deutlich verbesserte Verträglichkeit gegenüber der TVR+peg-IFN/RBV-Therapie unterstützen die klinische Bedeutung der neuen Therapie. Die gute Verträglichkeit der

Therapie zeigt sich auch darin, dass keiner der insgesamt 292 unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion, die in den Studien MALACHITE-I und PEARL-III mit OBV/PTV/r+DSV behandelt wurden, die Therapie aufgrund eines UE abbrach. Die Behandlung einer HCV-Infektion kann außerdem durch die neue Therapie mit OBV/PTV/r+DSV gegenüber der zVT TVR+peg-IFN/RBV deutlich verkürzt werden. Während die Behandlung mit der TVR-basierten Triple-Therapie je nach Ansprechen der Therapie über 24 bzw. 48 Wochen erfolgt, ist die Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV bereits nach 12 Wochen abgeschlossen. Diese deutliche Therapieverkürzung ist relevant hinsichtlich der Vermeidung bzw. der Komplizierung von Nebenwirkungen. Zudem kommt es unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV zu signifikanten Vorteilen in allen betrachteten Lebensqualitätsfragebögen zum Ende der Behandlung.

In der Gesamtschau ist die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV in allen Endpunkten der Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV nachweislich eindeutig überlegen. Für die Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose ergibt sich somit in Anbetracht des Schweregrades v. a. bei einer fortgeschrittenen Erkrankung ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose

Die Ableitung des Zusatznutzens der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose basiert vorwiegend auf der nicht vergleichenden Studie PEARL-II, deren primäres Studienziel der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegenüber einer historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV war. Dieses Ziel wurde sowohl in dem zulassungskonformen Behandlungsarm ohne RBV als auch in dem Behandlungsarm mit RBV erreicht. Ergänzend wird in Kapitel 4.4.2 „Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß“ ein indirekter Vergleich von OBV/PTV/r+DSV mit der zVT TVR+peg-IFN/RBV über den Brückenkompator OBV/PTV/r+DSV +RBV auf Grundlage der Studien MALACHITE-II und PEARL-II dargestellt bzw. zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen. Dieser nicht zulassungskonforme Studienarm der direkt gegen TVR+peg-IFN/RBV vergleichenden Studie MALACHITE-II (OBV/PTV/r+DSV +RBV) kann zur Abschätzung des Zusatznutzens verwendet werden, da in der Studie PEARL-II gezeigt wurde, dass durch die zusätzliche Gabe von RBV bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose kein weiterer Effekt auf das Erreichen eines SVR₁₂ erzielt werden kann, jedoch durch die Gabe von RBV die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE erhöht wird. Demnach wird bei den Daten des indirekten Vergleichs durch die zusätzliche Gabe von RBV das Auftreten von UE mit großer Wahrscheinlichkeit auf Seiten der Prüfmedikation überschätzt.

Die hohe Ansprechrate von 100% in der Studie PEARL-II und die damit verbundene hohe Heilungsrate hinsichtlich der HCV-Infektion verdeutlichen die gute Wirksamkeit der IFN- und RBV-freien Therapie mit OBV/PTV/r+DSV. Im indirekten Vergleich gegen die zVT zeigt sich ein signifikanter Effekt, der unter Berücksichtigung der Nichtereignisraten (Anteil der Patienten, die 12 Wochen nach Ende der Therapie kein SVR erreichen konnten) als dramatisch einzustufen ist. Verbunden ist diese gute Wirksamkeit mit einer gegenüber der

zVT verbesserten Verträglichkeit. Es zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Gesamtrate der UE, den Therapieabbrüchen aufgrund UE, den Anämie-bedingten Ereignissen und bei den Hautausschlägen (Rash). Die 12-wöchige Therapie mit dem zu bewertenden Therapieregime erlaubt außerdem eine Verkürzung der Therapiedauer, die relevant hinsichtlich der Vermeidung bzw. der Komplizierung von Nebenwirkungen ist.

Zusammenfassend ist die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose der zVT TVR+peg-IFN/RBV überlegen. In Anbetracht des Schweregrades v. a. bei einer fortgeschrittenen Erkrankung ergibt sich unter Berücksichtigung der hier dargestellten Ergebnisse ein erheblicher Zusatznutzen, der aufgrund der vorhandenen Evidenz als Anhaltspunkt eingestuft wird.

Unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose

Die Ableitung des Zusatznutzens für die Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose beruht auf der direkt gegen TVR+peg-IFN/RBV vergleichenden Studie MALACHITE-I. Unterstützt werden diese Daten durch die Studien PEARL-IV und SAPPHIRE-I.

Die Ansprechraten der oben genannten Studien zwischen 95,7% - 97,1% zeigen den deutlichen Vorteil der Patienten unter einer Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der TVR-basierten Triple-Therapie. Dieser Effekt ist in seiner Größenordnung auch relativ zum Effekt der zVT als dramatisch zu sehen. Diese verbesserte Wirksamkeit wird begleitet von einer sichtlich verbesserten Verträglichkeit und einer verkürzten Therapiedauer (12 Wochen vs. 24 - 48 Wochen). Besonders bei den häufig in Zusammenhang mit der TVR-basierten Triple-Therapie auftretenden UE Anämie-bedingte Ereignisse, Hautausschlag (Rash) und Neutropenien zeigt sich bei der OBV/PTV/r-DSV +RBV-Therapie ein beträchtlicher Zusatznutzen. Auch wird unter der Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt, gleiches ist unter der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht zu beobachten.

Die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ist der zVT TVR+peg-IFN/RBV in der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose sowohl in der Wirksamkeit als auch in der Verträglichkeit deutlich überlegen. In Anbetracht des Schweregrades v. a. bei einer fortgeschrittenen Erkrankung ergibt sich somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose

Für die Ableitung des Zusatznutzens für die Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose wird die direkt vergleichende RCT MALACHITE-II herangezogen. Unterstützt werden diese Ergebnisse durch die Studie SAPPHIRE-II, in der ebenfalls vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelt wurden.

Die Ansprechraten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV liegen in der Studie MALACHITE-II bei 100,0% und in der Studie SAPPHIRE-II bei 96,0% und verdeutlichen

die hohe Wirksamkeit und somit die Heilungsrate hinsichtlich der HCV-Infektion. Unter der Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV erreichten im Vergleich nur 57,1% der Patienten ein SVR₁₂. Die SVR₁₂-Rate der zVT in der Studie MALACHITE-II ist vergleichbar mit der historischen Rate, die als interne Kontrolle in der Studie SAPPHERE-II verwendet wurde und auf den Studienergebnissen der TVR-Zulassungsstudie REALIZE basiert. Obwohl in der MALACHITE-II kein signifikanter Vorteil des zu bewertenden Therapieregimes gezeigt werden konnte, ist unter Beachtung der Nichtereignisse von einem dramatischen Effekt zugunsten der OBV/PTV/r+DSV +RBV-Therapie auszugehen. Auch in dieser Population belegen die Ergebnisse der Studien MALACHITE-II und SAPPHERE-II die gute Verträglichkeit der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der Triple-Therapie mit TVR. Außerdem kann auch in dieser Population die Therapiedauer von 24 – 48 Wochen unter einer Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV auf 12 Wochen unter einer Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV verkürzt und somit das Auftreten von Nebenwirkungen deutlich vermindert werden. Trotz der geringen Patientenzahlen weisen auch bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose die Auswertungen der Lebensqualitätsfragebögen darauf hin, dass die Lebensqualität unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV nicht beeinträchtigt wird.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV in allen Endpunkten der Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV überlegen ist. Für die Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ergibt sich somit in Anbetracht des Schweregrades v. a. bei einer fortgeschrittenen Erkrankung ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Ableitung des Zusatznutzens der nachfolgenden Genotyp-1-Patientenpopulationen mit kompensierter Zirrhose beruht auf der Phase III Studie TURQUOISE-II, welche die erste Zulassungsstudie im Anwendungsgebiet HCV ist, in der eine IFN-freie direkt antiviral wirkende Agens (DAA)-Therapie untersucht wurde und in die ausschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden (unvorbehandelt/vorbehandelt, HCV-Genotyp-1a/-1b).

Unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Für die unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose konnte in der Studie TURQUOISE-II eine SVR₁₂-Rate von 100% gezeigt werden. Ansprechraten in dieser Größenordnung konnten für die zVT peg-IFN/RBV bislang nicht gezeigt werden. In der Literatur werden für HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose SVR-Raten von 13% - 31% angegeben. Das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens beruht insbesondere auf der Größenordnung des beobachteten Effektes auf die SVR₁₂-Rate, die bei einer beobachteten Rate von 100% gegenüber der historischen Rate als dramatisch einzustufen ist. Darüber hinaus unterscheiden sich das zu bewertende Therapieregime und die zVT deutlich hinsichtlich ihrer Behandlungsdauer. Während die IFN-freie Therapie OBV/PTV/r+DSV +RBV über 12 Wochen verabreicht wird, sollte die zVT peg-IFN/RBV Dual-Therapie über

einen Zeitraum von 24 - 48 Wochen gegeben werden. Diese Therapieverkürzung ist somit relevant hinsichtlich der Vermeidung bzw. der Komplizierung der Nebenwirkungen.

Für die Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose wird aufgrund der hier präsentierten SVR₁₂- und UE-Daten ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet. Aufgrund eines fehlenden direkten Vergleichs wird die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.

Vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Die vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose erreichten eine SVR₁₂-Rate von 97,8%. Sowohl die für die Studie angenommene historische SVR-Rate als auch die in der Literatur beschriebenen SVR-Raten für die TVR+peg-IFN/RBV-Therapie liegen deutlich unter der Ansprechrate der OBV/PTV/r+DSV +RBV-Therapie. Darüber hinaus wird die Therapiedauer deutlich verkürzt. Während die IFN-freie Therapie OBV/PTV/r+DSV +RBV über 12 Wochen verabreicht wird, sollte die zVT TVR+peg-IFN/RBV über einen Zeitraum von 48 Wochen gegeben werden. Aufgrund der durch die Therapieverkürzung relevanten Vermeidung bzw. Komplizierung von Nebenwirkungen und der Möglichkeit der IFN-freien Behandlung wird bei dem Endpunkt UE ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV abgeleitet.

Für die Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose wird aufgrund der hier präsentierten SVR₁₂- sowie UE-Daten ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT TVR+peg-IFN/RBV abgeleitet. Aufgrund eines fehlenden direkten Vergleichs wird die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.

Unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Die unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose erreichten eine SVR₁₂-Rate von 94,6%. In der Literatur werden für HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose SVR-Raten von 13% - 31% angegeben. Das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens, insbesondere unter Beachtung der Non-Responder, ist als dramatisch einzustufen. Darüber hinaus ist eine kürzere Behandlungsdauer möglich. Während die IFN-freie Therapie OBV/PTV/r+DSV +RBV über 24 Wochen verabreicht wird, sollte die zVT peg-IFN/RBV Dual-Therapie über einen Zeitraum von 24 - 48 Wochen gegeben werden, wobei eine 24-wöchige Therapie nur bei Patienten mit einem frühen Ansprechen empfohlen wird. Aufgrund der durch die deutliche Therapieverkürzung möglichen Vermeidung bzw. Komplizierung von Nebenwirkungen und der Möglichkeit der IFN-freien Behandlung wird auch bei dem Endpunkt UE ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV abgeleitet.

Für die Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose wird aufgrund der hier präsentierten SVR₁₂- und UE-Daten ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet. Aufgrund eines fehlenden direkten Vergleichs wird die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.

Vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Für die vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose konnte eine SVR₁₂-Rate von 97,8% gezeigt werden. Bei Betrachtung der Nichtereignisraten ist das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens gegenüber der historischen für die zVT beschriebenen Rate als dramatisch einzustufen. Auch in der Literatur beschriebenen SVR-Raten für die zVT (von 34,3% - 54%) lassen diesen Schluss zu. Darüber wird die Therapie verkürzt, da die zVT TVR+peg-IFN/RBV über insgesamt 48 Wochen verabreicht wird. Aufgrund der durch die Therapieverkürzung relevanten Vermeidung bzw. Komplizierung von Nebenwirkungen und der Möglichkeit der IFN-freien Behandlung wird auch bei dem Endpunkt UE ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV abgeleitet.

Für die Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose wird aufgrund der hier präsentierten SVR₁₂- und UE-Daten ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT TVR+peg-IFN/RBV abgeleitet. Aufgrund eines fehlenden direkten Vergleichs wird die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.

Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, besondere Populationen

Nachfolgend ist das Ausmaß des Zusatznutzens der besonderen Populationen der Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation, HCV-Genotyp-1-HIV-Ko-Infektion) zusammengefasst (Tabelle 4-12).

Tabelle 4-12: Zusammenfassung Ausmaß des Zusatznutzens der Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, besondere Populationen

Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, besondere Populationen	Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens	Gesamtausmaß des Zusatznutzens, Beweissicherheit
HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	beträchtlich, Anhaltspunkt
	SVR ₁₂	erheblich	
	UE	beträchtlich	
HCV-GT-1-Patienten mit HIV-Ko-Infektion	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	beträchtlich, Anhaltspunkt
	SVR ₁₂	erheblich	
	UE	beträchtlich	
Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; SVR ₁₂ : dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen; UE: unerwünschtes Ereignis			

HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation

Standardtherapie für die Patientenpopulation der HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation ist die peg-IFN/RBV Dual-Therapie. In der Regel werden die Patienten für 48 Wochen behandelt. Die Ansprechraten auf die Standardtherapie liegen zwischen 12,5% und 40%. Ein Grund für diese schlechten Ansprechraten ist das verstärkte Auftreten von

Nebenwirkungen, die zu einer deutlichen Reduktion oder Unterbrechung der Dosierung führen.

Die Ableitung des Zusatznutzens für die Population der HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation basiert auf der Studie CORAL-I/Kohorte-I. In der Studie wurden die Patienten für 24 Wochen mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelt. Unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV wurde ein SVR₁₂ von 97,1% erreicht. Bei der Dual-Therapie werden in der Literatur bei HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation erheblich geringere Ansprechraten erreicht (8% - 43%). Gleichzeitig kommt es zu einer deutlich verbesserten Verträglichkeit unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. So brach lediglich ein Patient (N=34) die Therapie aufgrund von UE ab. Bei der Dual-Therapie werden in der Literatur Abbruchraten aufgrund eines UE von 45% - 58% beobachtet.

Durch die deutlich höheren Heilungsraten hinsichtlich der HCV-Infektion, die verkürzte Therapiedauer (von 48 Wochen auf 24 Wochen) und die deutlich bessere Verträglichkeit zeigt sich ein entscheidender Vorteil von OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der zVT peg-IFN/RBV. Für die Population der HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation ergibt sich somit auf Basis der Datenlage und in Anbetracht des Schweregrades v. a. bei einer fortgeschrittenen Erkrankung ein beträchtlicher Zusatznutzen, der aufgrund des einarmigen Studiendesigns als Anhaltspunkt eingestuft wird.

HCV-Genotyp-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion

Eine HIV-Ko-Infektion gilt als negativer Prädiktor einer HCV-Infektion. Die Standardtherapie für HCV-Genotyp-1-HIV-Ko-Infizierte ist die peg-IFN/RBV Dual-Therapie. Therapiert wird in der Regel für 48 Wochen. Neben der Toxizität ist die größte Limitierung dieses Regimes die geringe HCV-Heilungsrate in HIV-ko-infizierten Personen.

Die Ableitung des Zusatznutzens für die Population der HCV-Genotyp-1-HIV-Ko-Infizierten basiert auf der Studie TURQUOISE-I. Die Patienten dieser Studie wurden für 12 oder 24 Wochen mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelt.

Unter der 12-wöchigen Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV wurde ein SVR₁₂ von 93,5% erreicht, unter der 24-wöchigen Behandlung ein SVR₁₂ von 90,6%. In der Literatur wird von deutlich geringeren Ansprechraten der peg-IFN/RBV-basierten Dual-Therapie berichtet: Es werden SVR-Raten zwischen 14% und 38,6% erreicht. Neben diesen schlechten Ansprechraten ist die Toxizität der peg-IFN/RBV Dual-Therapie ein weiterer limitierender Faktor. Die IFN-freie Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV wird deutlich besser vertragen, es trat z. B. kein SUE auf, auch kam es zu keinem Therapieabbruch aufgrund von UE. Die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV unterscheidet sich deutlich hinsichtlich ihrer Behandlungsdauer (12- 24 Wochen vs. 48 Wochen), Heilungsrate sowie Verträglichkeit von der peg-IFN/RBV-basierten Dual-Therapie.

Zusammenfassend ist die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den hier dargestellten Endpunkten, SVR₁₂ sowie UE, der Dual-Therapie (peg-IFN/RBV) überlegen. Somit ergibt sich für die Population der HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierten Patienten aufgrund des

Studiendesigns ein beträchtlicher Zusatznutzen, der aufgrund des fehlenden direkten Vergleichs als Anhaltspunkt eingestuft wird.

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.

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Exviera® (DSV), ein Inhibitor der Ribonukleinsäure (RNA)-abhängigen RNA-Polymerase NS5B, wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (cHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) [1].

Diese generische Formulierung des Anwendungsgebiets wird in der Fachinformation konkretisiert durch die Nennung von Dosierungsempfehlungen für spezifische Populationen im Abschnitt 4.2 sowie durch die Ergänzung, dass die spezifische Aktivität von DSV gegen die verschiedenen Genotypen des HCV den Abschnitten 4.4 und 5.1 zu entnehmen ist.

Entsprechend der näheren Erläuterung des Anwendungsgebiets gemäß den Informationen der Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation sieht AbbVie folgende Patientenpopulationen innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von DSV:

- Patienten mit cHC vom Genotyp-1 (ohne Zirrhose/ mit kompensierter Zirrhose)

Das Anwendungsgebiet umfasst auch Subpopulationen von besonderem therapeutischem Interesse, wie Patienten nach Lebertransplantation und Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion.

Entsprechend den Angaben zur Dosierung im Abschnitt 4.2 der Fachinformation wird DSV in Kombination mit Viekirax[®], der Fixkombination bestehend aus dem mit Ritonavir geboosterten NS3/4A-Proteaseinhibitor PTV und dem NS5A-Inhibitor OBV (OBV/PTV/r) mit oder ohne RBV gegeben (OBV/PTV/r+DSV ±RBV). Die Dauer der Behandlung beträgt 12 Wochen. Eine längere Behandlungsdauer von 24 Wochen wird für Genotyp-1a-Patienten mit einer kompensierten Zirrhose und bei Patienten nach einer Lebertransplantation empfohlen. Ein RBV-freies Behandlungsregime wird für Patienten ohne Zirrhose mit einer Genotyp-1b-Infektion empfohlen. Für Patienten mit einer HCV-HIV-Ko-Infektion gelten die entsprechenden Behandlungsempfehlungen von Tabelle 4-13. Die Tabelle 4-13 gibt einen Überblick der zugelassenen Behandlungsregime und der jeweiligen Behandlungsdauern für einzelne Patientensubpopulationen [1].

Tabelle 4-13: Behandlungsregime und Dauer der Behandlung mit Dasabuvir

Patientenpopulation	Therapie*	Dauer
Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose	OBV/PTV/r+DSV	12 Wochen
Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/r+DSV +RBV	12 Wochen
Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose	OBV/PTV/r+DSV +RBV*	12 Wochen
Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/r+DSV +RBV*	24 Wochen (siehe Abschnitt 5.1)
* Hinweis: Bei Patienten mit unbekanntem Genotyp-1-Subtyp oder einer gemischten Genotyp-1-Infektion sind die Dosierungsempfehlungen für Genotyp-1a zu befolgen. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin		

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)

Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion

Die Frage nach der zVT beantwortet der G-BA im Beratungsgespräch am 14. Februar 2014 (Beratungsanforderung 2013-B-118) wie folgt: Die zVT für DSV in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung der cHC vom Genotyp-1 bei Erwachsenen ist:

- „Für *therapienaive und therapieerfahrene*¹ Patienten die *duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder die Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) und Peginterferon und Ribavirin* [2].“

Der G-BA fügt erklärend hinzu:

¹ In dem vorliegenden Dossier werden *therapienaive* Patienten als *unvorbehandelte* Patienten bezeichnet und *therapieerfahrene* Patienten als *vorbehandelte* Patienten.

- *„Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zVT sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen [2].“*

Für die unvorbehandelten Genotyp-1-Patienten mit Zirrhose und für die Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion ist nach Ansicht des G-BA die peg-IFN/RBV-Dual-Therapie als zVT heranzuziehen:

- *„Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Für Patienten mit einer HIV-Koinfektion liegen bisher nur sehr wenige Daten für eine Triple-Therapie vor. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen [2].“*

Auf Nachfrage, welcher der beiden NS3/4A-Proteaseinhibitoren als Kombinationspartner einer Triple-Therapie heranzuziehen sei, gibt der G-BA an, dass die Wahl, gegenüber welchem Proteaseinhibitor im Rahmen der Triple-Therapie der Nachweis eines Zusatznutzens erfolgt, in der Verantwortung des pharmazeutischen Unternehmers liege.

AbbVie folgt der Festlegung durch den G-BA und wählt für die vorliegende Nutzenbewertung für unvorbehandelte und vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp-1 sowie für die vorbehandelten Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose die TVR-basierte Triple-Therapie als zVT. Die Wahl der Triple-Therapie als zVT für vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose begründet sich damit, dass diese Patienten zuvor nicht bzw. unzureichend auf die peg-IFN/RBV-basierte Dual-Therapie angesprochen haben. Für die Gruppe der unvorbehandelten Patienten ohne Zirrhose sieht AbbVie die Triple-Therapie als die geeignete zVT, da zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs die Triple-Therapie der anerkannte Standard für unvorbehandelte Patienten war [3-5] und diese ebenfalls durch den G-BA bewertet wurde (Ergebnis „nicht quantifizierbar“) [6, 7]. Zudem wird die Triple-Therapie als wirtschaftlich angesehen: Durch die höhere Behandlungseffektivität gegenüber der Dual-Therapie entstehen langfristig geringere Therapiekosten [8]. Für alle anderen im Dossier dargestellten Patientenpopulationen wählt AbbVie die peg-IFN/RBV-basierte Dual-Therapie als zVT und folgt damit der G-BA Empfehlung (siehe Tabelle 4-14).

Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, besondere Populationen

Für die Bestimmung der zVT für die Teilpopulation der Patienten nach einer Lebertransplantation fand keine Beratung statt, da zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs im Februar 2014 eine Berücksichtigung dieser Population im Rahmen der Zulassung noch nicht abzusehen war. AbbVie sieht für Patienten nach einer Lebertransplantation die peg-IFN/RBV Dual-Therapie als die geeignete zVT. Die Herleitung der zVT ist detailliert im Abschnitt 3.1.2 des Modul 3 beschrieben.

Für die Teilpopulation der Patienten mit einer HCV-HIV-Ko-Infektion benannte der G-BA im Beratungsgespräch die peg-IFN/RBV Dual-Therapie als zVT. AbbVie folgt in der vorliegenden Nutzenbewertung dem Vorschlag des G-BA (siehe Tabelle 4-14).

Wissenschaftliche Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den Nutzen und Zusatznutzen von DSV in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit cHC vom Genotyp-1 anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität (SVR, unerwünschte Ereignisse) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe Abschnitt 4.2.5.2) zu bewerten.

Dabei ist zu beachten, dass die Fachinformation nicht zwischen unvorbehandelten und vorbehandelten Patienten unterscheidet. Die Bewertung erfolgt allerdings getrennt für die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten relevanten Teilpopulationen im Vergleich zur jeweiligen zVT. Basis der Bewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT), in denen die SVR-Raten unter anderem nach Vorbehandlungsstatus dargestellt sind². Sollte für einzelne Teilpopulationen keine Evidenz aus RCT vorliegen, so werden als best verfügbare Evidenz auch Studien geringeren Evidenzlevels herangezogen, wie etwa prospektive einarmige Interventionsstudien. Die vorliegende Nutzenbewertung differenziert deshalb zwischen therapierelevanten Patientengruppen/-konstellationen, wie z. B. unterschiedliche Stadien der Lebererkrankung, unvorbehandelte Patienten, vorbehandelte Patienten, Patienten mit Subgenotypen (1a oder 1b) des HCV sowie zwischen besonderen Patientengruppen wie Patienten nach Lebertransplantation und Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion, um möglicherweise unterschiedlichen Basisrisiken zwischen den Patientengruppen gerecht zu werden.

Eine Übersicht der unterschiedlichen Fragestellungen mit den jeweiligen Patientenpopulationen und Vergleichstherapien ist in Tabelle 4-14 zu finden.

Tabelle 4-14: Anwendungsgebiet, zugelassenes Behandlungsschema und zweckmäßige Vergleichstherapie

	Anwendungsgebiet	Zugelassene Behandlungs-kombinationen	zweckmäßige Vergleichstherapie
Subgenotyp-1b, ohne Zirrhose			
1	unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	OBV/PTV/r+DSV	TVR+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie (TVR+peg-IFN/RBV)
2	vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	OBV/PTV/r+DSV	TVR+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie (TVR+peg-IFN/RBV)

² Die Ergebnisse nach Vorbehandlungsstatus sind zum Teil in Abschnitt 5.1 der Fachinformation enthalten.

	Anwendungsgebiet	Zugelassene Behandlungs-kombinationen	zweckmäßige Vergleichstherapie
Subgenotyp-1a, ohne Zirrhose			
3	unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose	OBV/PTV/r+DSV +RBV	TVR+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie (TVR+peg-IFN/RBV)
4	vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose	OBV/PTV/r+DSV +RBV	TVR+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie (TVR+peg-IFN/RBV)
Subgenotyp-1b, mit kompensierter Zirrhose			
5	unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/r+DSV +RBV	peg-IFN/RBV Dual-Therapie (peg-IFN/RBV)
6	vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/r+DSV +RBV	TVR+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie (TVR+peg-IFN/RBV)
Subgenotyp-1a, mit kompensierter Zirrhose			
7	unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/r+DSV +RBV	peg-IFN/RBV Dual-Therapie (peg-IFN/RBV)
8	vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/r+DSV +RBV	TVR+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie (TVR+peg-IFN/RBV)
Genotyp-1, besondere Populationen			
9	HCV-GT-1 Patienten nach Lebertransplantation	OBV/PTV/r+DSV +RBV	peg-IFN/RBV Dual-Therapie (peg-IFN/RBV)
10	HCV-GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	OBV/PTV/r+DSV ±RBV	peg-IFN/RBV Dual-Therapie (peg-IFN/RBV)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir			

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.

Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, werden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien charakterisiert. Maßgeblich für die Wahl der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ist grundsätzlich der Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels [9].

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in die Nutzenbewertung werden nachfolgend definiert und begründet. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-15 sowie in Tabelle 4-16.

Population

Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet und der Konkretisierung in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation werden für die Nutzenbewertung DSV Studien berücksichtigt, die erwachsene Patienten mit cHC vom Genotyp-1 einschließen.

Im Hinblick auf die Unterteilung des Anwendungsgebiets nach Subgenotyp (1a oder 1b) des HCV, Vorbehandlung sowie Zirrhosestatus der Patienten werden für jede Fragestellung gemäß Tabelle 4-14 nur die dafür relevanten Studien berücksichtigt. Hierbei reicht es aus, wenn bei mindestens 80% der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Ist der Anteil der Patienten, die dieses Kriterium erfüllen, niedriger, können diese Studien dennoch für die jeweilige Fragestellung berücksichtigt werden, falls entsprechende Subgruppenresultate verfügbar sind.

Eine separate Betrachtung verschiedener Patientenpopulationen wird als sinnvoll erachtet, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die unterschiedlichen Subpopulationen eine unterschiedliche Prognose bezüglich des Behandlungserfolgs haben [10, 11].

Differenzierung nach Subgenotyp

Die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung in der Fachinformation sieht explizit für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion vom Subgenotyp-1b ohne Zirrhose eine RBV-freie Behandlung vor, für alle anderen zugelassenen Populationen eine Behandlung mit RBV. Somit erfolgt eine Differenzierung nach „1b“ und „nicht-1b“. Im Kontext dieser Nutzenbewertung wird vereinfachend eine Unterteilung in den Subgenotyp-1a und -1b vorgenommen, da der Anteil der 1a-Patienten unter den „nicht-1b“-Patienten in der Regel >80% beträgt. Gleiches gilt für die Differenzierung von „1a“ und „nicht-1a“-Patienten, die im Kontext klinischer Studien zu DSV getroffen wurde. Vereinfachend wird somit in den Fragestellungen zwischen den Subgenotypen-1a und -1b differenziert, ohne weitere Subgenotypen von der Nutzenbewertung auszuschließen. Eine Überprüfung des Anteils der Patienten in der Analyse, die das Kriterium bzgl. Patientenpopulation erfüllt, findet für jede Studie statt.

Differenzierung nach Vorbehandlung

Als unvorbehandelt werden solche Patienten bezeichnet, die keine Therapie ihrer cHCV-Infektion erhalten haben. Als vorbehandelt gelten solche Patienten, die eine peg-IFN/RBV Kombinationstherapie erhalten haben und bei denen diese Behandlung versagt hat. Solche Patienten werden entsprechend ihres Ansprechens auf die vorangegangene Therapie ggfs. im Rahmen von Subgruppenanalysen weiter unterteilt in Relapser und Non-Responder (Partial-Responder, Null-Responder):

- Relapser: virologischer Relapse, d. h. fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA zum Therapieende gefolgt von einem positiven Befund nach Therapieende
- Non-Responder: Patienten mit fehlenden Ansprechen auf eine Vortherapie, darunter:
 - Partial-Responder: Abfall der HCV-RNA $\geq 2 \log_{10}$ -Stufen, aber persistierende Nachweisbarkeit nach Therapieende,
 - Null-Responder: Abfall der HCV-RNA $< 2 \log_{10}$ -Stufen bis Woche 12 der Behandlung oder Abfall der HCV-RNA $< 1 \log_{10}$ -Stufe bis Woche 4 der Behandlung

Differenzierung nach Zirrhosestatus

Patienten ohne Zirrhose: Dokumentiertes Fehlen einer Zirrhose zu Studienbeginn (Bestätigung bioptisch etwa über einen METAVIR-Score von ≤ 3 , einen Ishak-Score von 4 oder weniger oder einem Screening-FibroTest-Score $\leq 0,72$ und einem Aspartat-Aminotransferase (AST) Thrombozyten-Verhältnis-Index (APRI) von ≤ 2 oder ein FibroScan-Ergebnis von $< 9,6$ kPa), z. B. als Forderung in den Selektionskriterien der jeweiligen Studie.

Patienten mit kompensierter Zirrhose: Dokumentierte Zirrhose zu Studienbeginn. Bestätigung der kompensierten Zirrhose z. B. bioptisch anhand eines METAVIR-Score von > 3 oder anhand des Ishak-Score von > 4 oder FibroScan-Score $\geq 14,6$ kPa, z. B. als Forderung in Selektionskriterien der jeweiligen Studie sowie eines Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Scores ≤ 6 .

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist DSV. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Studien berücksichtigt, in denen DSV gemäß Zulassung in Bezug auf Dosierung Behandlungsdauer und Kombinationspartner gegeben wurde. Die zulassungskonforme Gabe ist nicht nur für DSV gefordert, sondern auch für die Wirkstoffe, mit denen DSV kombiniert wird.

Die Zulassung sieht eine zweimal tägliche orale Gabe von 250 mg DSV (je eine Tablette morgens und abends) vor. Kombiniert wird die DSV-Therapie gemäß Zulassung mit einer einmal täglichen Gabe von OBV/PTV/r in der Dosierung 25 mg/150 mg/100 mg (zwei 12,5 mg/75 mg/50 mg Tabletten morgens). Während für Patienten ohne Zirrhose mit Subgenotyp-1b eine RBV-freie Behandlung möglich ist, muss bei Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose/ mit kompensierter Zirrhose sowie bei Patienten nach Lebertransplantation zusätzlich RBV verabreicht werden [1]. HCV-

HIV-ko-infizierte Patienten werden analog zu den monoinfizierten Patienten behandelt. Die Gabe von RBV erfolgt gemäß Zulassung in Abhängigkeit vom Körpergewicht: 1.000 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht von <75 kg und 1.200 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht ≥75 kg, verteilt auf zwei Dosen [12]. Die Fachinformation von DSV erlaubt bei Patienten nach Lebertransplantation eine erniedrigte RBV-Dosis [1].

Die Behandlungsdauer differenziert nach Subgenotyp und Zirrhosestatus und ist den Informationen aus Tabelle 4-13 zu entnehmen.

Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch am 14. Februar 2014 (Beratungsanforderung 2013-B-118) hat der G-BA folgende zVT benannt:

- *„Für therapienaive und therapieerfahrene³ Patienten die duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder die Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) und Peginterferon und Ribavirin) [2].“*
- *Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Für Patienten mit einer HIV-Koinfektion liegen bisher nur sehr wenige Daten für eine Triple-Therapie vor. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen [2].“*

AbbVie wählt für unvorbehandelte und vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose sowie vorbehandelte Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp-1 die TVR+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie. Für unvorbehandelte Patienten mit kompensierter Zirrhose wird AbbVie die Dual-Therapie (peg-IFN/RBV) heranziehen.

Wie bereits für die zu bewertende Intervention angemerkt, muss auch die Gabe der zVT zulassungsgemäß erfolgen und hinsichtlich der Dosierung und Therapiedauer den Empfehlungen der Fachinformationen entsprechen.

Die Zulassung von DSV für die Behandlung von cHCV-Patienten mit einer Genotyp-1-Infektion nach einer Lebertransplantation war zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs noch nicht abzusehen. Eine Bestimmung der zVT für diese Patientenpopulation durch den G-BA erfolgte daher nicht. Für Patienten nach einer Lebertransplantation wird die peg-IFN/RBV Dual-Therapie als zVT herangezogen.

Für die besondere Population der Patienten mit einer HCV-HIV-Ko-Infektion erfolgte eine Bestimmung der zVT durch den G-BA und AbbVie folgt der Festlegung durch den G-BA und wählt die peg-IFN/RBV Dual-Therapie als zVT.

³ In dem vorliegenden Dossier werden therapienaive Patienten als unvorbehandelte Patienten bezeichnet und therapieerfahrene Patienten als vorbehandelte Patienten.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden zunächst solche Studien selektiert, die einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT beinhalten. Falls solche Studien nicht vorhanden sind, werden bei der Selektion relevanter Studien keine Einschränkungen hinsichtlich des Kontrollarms vorgenommen. Die Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs, z. B. nach Bucher wird geprüft.

Endpunkte

In die Nutzenbewertung sind Studien einzuschließen, die zumindest einen in der Indikation patientenrelevanten Endpunkt untersuchen und berichten. Gemäß IQWiG-Methodik gelten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevant. Diese umfassen unter anderem SVR, UE, Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualitäts-Endpunkte, die mit validierten Messinstrumenten erfasst wurden, sind aber nicht hierauf beschränkt.

Studientyp

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention. Für die frühe Nutzenbewertung neuer Wirkstoffe sind grundsätzlich die Zulassungsstudien anzuführen. Somit werden für die Nutzenbewertung RCT sowie im Sinne der besten verfügbaren Evidenz auch Studien eines geringeren Evidenzlevels berücksichtigt, insbesondere dann, wenn keine RCT zur Verfügung stehen. Im Falle von DSV werden, wo möglich, direkt vergleichende RCT zur zVT herangezogen. Falls keine Evidenz aus direkt vergleichenden RCT vorhanden ist, werden adjustierte indirekte Vergleiche auf der Basis von RCT dargestellt. Ist dies nicht möglich, wird zur Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens auf die best verfügbare Evidenz zurückgegriffen. Ergänzend und unterstützend und zur Komplettierung der Evidenz zu DSV werden unter „Weitere Untersuchungen“ in Abschnitt 4.3.2.3 die Zulassungsstudien dargestellt, falls diese zulassungskonform bzgl. Population und Intervention waren.

Studiendauer

Die empfohlene Behandlungsdauer von DSV beträgt abhängig vom Subgenotyp, vom Zirrhosestatus und von der besonderen Erkrankungssituation des Patienten (Lebertransplantation) 12 bzw. 24 Wochen. Da der Behandlungserfolg anhand des SVR wiederum erst 12 Wochen nach Beendigung der Therapie zu beurteilen ist, ist eine Mindeststudiendauer von 24 bzw. 36 Wochen Voraussetzung für die Bewertung dieses Endpunktes.

Publikationstyp

In die Nutzenbewertung werden ausschließlich Studien mit Studienberichten, entsprechenden Vollpublikationen bzw. Zusatzanalysen eingeschlossen, da sie die Einschätzung der Beweissicherheit der Studienergebnisse ermöglichen. Darüber hinaus können auch Studien berücksichtigt werden, für die ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vorliegt.

Tabelle 4-15: Prädefinierte Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Patienten mit HCV-GT-1-Infektion <i>Fragestellung 1:</i> unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose <i>Fragestellung 2:</i> vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose <i>Fragestellung 3:</i> unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose <i>Fragestellung 4:</i> vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose <i>Fragestellung 5:</i> unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose <i>Fragestellung 6:</i> vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose <i>Fragestellung 7:</i> unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose <i>Fragestellung 8:</i> vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose Patienten mit HCV-GT-1-Infektion, besondere Populationen <i>Fragestellung 9:</i> HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation <i>Fragestellung 10:</i> HCV-GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	E1	Patienten, die nicht in der Fragestellung 1 - 10 enthalten sind	A1

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Intervention	<i>Fragestellung 1:</i> OBV/PTV/r+DSV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg) <i>Fragestellung 2:</i> OBV/PTV/r+DSV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg) <i>Fragestellung 3:</i> OBV/PTV/r+DSV +RBV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg + 1.000-1.200 mg RBV) <i>Fragestellung 4:</i> OBV/PTV/r+DSV +RBV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg + 1.000-1.200 mg RBV) <i>Fragestellung 5:</i> OBV/PTV/r+DSV +RBV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg + 1.000-1.200 mg RBV) <i>Fragestellung 6:</i> OBV/PTV/r+DSV +RBV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg + 1.000-1.200 mg RBV) <i>Fragestellung 7:</i> OBV/PTV/r+DSV +RBV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg ± 1.000-1.200 mg RBV) <i>Fragestellung 8:</i> OBV/PTV/r+DSV +RBV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg + 1.000-1.200 mg RBV) <i>Fragestellung 9:</i> OBV/PTV/r+DSV +RBV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg + 1.000-1.200 mg RBV*) <i>Fragestellung 10:</i> OBV/PTV/r+DSV ±RBV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg + 1.000-1.200 mg RBV)	E2	Abweichende Dosierungen der Wirkstoffe, Abweichende Intervention	A2
Vergleichs- therapie	<i>Fragestellung 1:</i> TVR+peg-IFN/RBV <i>Fragestellung 2:</i> TVR+peg-IFN/RBV <i>Fragestellung 3:</i> TVR+peg-IFN/RBV <i>Fragestellung 4:</i> TVR+peg-IFN/RBV <i>Fragestellung 5:</i> peg-IFN/RBV	E3	Abweichende Vergleichstherapie	A3

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
	<i>Fragestellung 6:</i> TVR+peg-IFN/RBV <i>Fragestellung 7:</i> peg-IFN/RBV <i>Fragestellung 8:</i> TVR+peg-IFN/RBV <i>Fragestellung 9:</i> peg-IFN/RBV <i>Fragestellung 10:</i> peg-IFN/RBV			
Endpunkte	Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet: • Mortalität • Dauerhaftes virologisches Ansprechen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet	A4
Studientyp	RCT	E5	Review-Artikel, Meta-Analysen, Fallberichte, Tierexperimentelle Studien, Beobachtungsstudien, Nicht interventionelle Studien Einarmige Studien Nicht-vergleichende Studien	A5
Studiendauer	≥24 Wochen (mind. 12 Wochen Behandlung, 12 Wochen Nachbeobachtung)	E6	<24 Wochen	A6
Publikations- typ	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	E7	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar	A7
* Die Fachinformation von DSV erlaubt eine erniedrigte RBV-Dosis. Entsprechende Studien mit einer niedrigeren RBV-Dosierung sind für den Einschluss geeignet. Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp, HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TVR: Telaprevir				

Tabelle 4-16: Prädefinierte Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Patienten mit HCV-GT-1-Infektion <i>Fragestellung 1:</i> unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose <i>Fragestellung 2:</i> vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose <i>Fragestellung 3:</i> unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose <i>Fragestellung 4:</i> vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose <i>Fragestellung 5:</i> unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose <i>Fragestellung 6:</i> vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose <i>Fragestellung 7:</i> unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose <i>Fragestellung 8:</i> vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose Patienten mit HCV-GT-1-Infektion, besondere Populationen <i>Fragestellung 9:</i> HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation <i>Fragestellung 10:</i> HCV-GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	E1	Patienten, die nicht in der Fragestellung 1-10 enthalten sind	A1

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Intervention	<i>Fragestellung 1:</i> OBV/PTV/r+DSV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg) <i>Fragestellung 2:</i> OBV/PTV/r+DSV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg) <i>Fragestellung 3:</i> OBV/PTV/r+DSV +RBV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg + 1.000-1.200 mg RBV) <i>Fragestellung 4:</i> OBV/PTV/r+DSV +RBV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg + 1.000-1.200 mg RBV) <i>Fragestellung 5:</i> OBV/PTV/r+DSV +RBV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg + 1.000-1.200 mg RBV) <i>Fragestellung 6:</i> OBV/PTV/r+DSV +RBV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg + 1.000-1.200 mg RBV) <i>Fragestellung 7:</i> OBV/PTV/r+DSV +RBV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg ± 1.000-1.200 mg RBV) <i>Fragestellung 8:</i> OBV/PTV/r+DSV +RBV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg + 1.000-1.200 mg RBV) <i>Fragestellung 9:</i> OBV/PTV/r+DSV +RBV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg + 1.000-1.200 mg RBV*) <i>Fragestellung 10:</i> OBV/PTV/r+DSV ±RBV (25 mg/150 mg/100 mg + 2 x 250 mg + 1.000-1.200 mg RBV)	E2	Abweichende Dosierungen der Wirkstoffe, Abweichende Intervention	A2
Vergleichs- therapie	keine Einschränkung	E3		A3
Endpunkte	Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet: • Mortalität • Dauerhaftes virologisches Ansprechen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet	A4

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Studientyp	RCT, Einarmige Studien, Nicht vergleichende Studien	E5	Review-Artikel, Meta-Analysen, Fallberichte, Tierexperimentelle Studien, Beobachtungsstudien, Nicht interventionelle Studien	A5
Studiendauer	≥24 Wochen (mind. 12 Wochen Behandlung, 12 Wochen Nachbeobachtung)	E6	<24 Wochen	A6
Publikations- typ	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	E7	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar	A7
* Die Fachinformation von DSV erlaubt eine erniedrigte RBV-Dosis. Entsprechende Studien mit einer niedrigeren RBV-Dosierung sind für den Einschluss geeignet. Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp, HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet. Es werden keine Einschränkungen auf RCT vorgenommen, um jegliche verfügbare Evidenz zu finden.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der zVT (TVR+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie oder peg-IFN/RBV Dual-Therapie) erlauben, sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel werden im Abschnitt 4.3.2.3.1.2 präsentiert.

Die verwendeten Suchstrategien und das Datum der Suche sind im Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Studienregistersuche wird in den Portalen [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), ICTRP Search Portal (Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) sowie in dem EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und in dem Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt. Es wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich mit der zVT (TVR+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie oder peg-IFN/RBV Dual-Therapie) erlauben, werden im Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt. Die Suchergebnisse nach weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel werden im Abschnitt 4.3.2.3.1.3 präsentiert.

Die verwendeten Suchbegriffe und das Datum der Suche sind im Anhang 4-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgelistet.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Selektion der erhaltenen Ergebnisse aus der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen Literaturrecherche und der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Studienregistersuche wird von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Studien werden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung werden durch Diskussion gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Datenquellen

Die für die Fragestellung relevanten Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Dafür erfolgt eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage. Die Basis hierfür bilden die relevanten Informationen aus klinischen Studienberichten, Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen (falls vorhanden) oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen Studien.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die Bewertung des Verzerrungspotenzial erfolgt gemäß Vorgabe zunächst auf Studienebene (also endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt, ggfs. für jede Operationalisierung.

Gemäß Dossievorlage werden für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene folgende Aspekte verwendet:

- 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

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Studienebene wird zusätzlich für alle randomisierten Studien das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Bei einarmigen Studien wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Daher wird auch auf Endpunktebene grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Abweichungen von diesem Vorgehen werden begründet.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden – im Einklang mit der Dossiervorlage – folgende Aspekte verwendet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Endpunktebene, wird zusätzlich für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft, wobei ein „hohes“ Verzerrungspotenzial auf Studienebene grundsätzlich für alle Endpunkte der betreffenden Studie ebenfalls zu einer Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene als „hoch“ führt. Einzelne Abweichungen von diesem Vorgehen werden entsprechend begründet.

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

Die Ergebnisse für relevante Studien oder Endpunkte mit „hohem“ Verzerrungspotenzial werden gleichwohl im Dossier dargestellt. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials dient als Hilfe zur Beurteilung der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Studien.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁵ bzw. STROBE-Statements⁶ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Generell erfolgt die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14). Für einarmige Interventionsstudien wird zusätzlich das TREND-Statement beachtet. Da es sich bei einarmigen (Interventions-)Studien in der Regel weder um RCT, noch um epidemiologische oder nicht randomisierte kontrollierte Studien handelt, lassen sich keine der empfohlenen Statements (CONSORT, TREND oder STROBE) vollständig für die Darstellung solcher Studien anwenden. Bei der Darstellung einarmiger Studien wird sich jedoch darum bemüht, dem CONSORT- und dem TREND-Statement soweit wie möglich gerecht zu werden. Für alle Studien werden gemäß Dossievorlage Items 2b bis 14 (CONSORT) bzw. 1 bis 13 (TREND) in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

⁴ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁵ 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.

⁶ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden folgende demografische Merkmale dargestellt:

- Alter (<55 Jahre oder ≥ 55 Jahre)
- Geschlecht (männlich oder weiblich)
- Geografische Region (gemäß Einteilung und Gruppierung der Einzelstudien) oder Land

Als Prädiktoren für einen Therapieerfolg sowie Indikatoren für die Schwere der Erkrankung (prognostische Faktoren) werden folgende Faktoren verwendet und dargestellt:

- Ethnie (schwarz oder nicht-schwarz)
- IL28B-Genotyp (CC oder nicht-CC) bzw. (CC, CT oder TT) (je nach Präspezifizierung im Studienprotokoll)
- HCV-RNA (<800.000 International Unit [IU]/mL oder ≥ 800.000 IU/mL)
- HCV-Genotyp-1 (1a oder 1b) - falls sinnvoll, d. h. für Fragestellung 9 und 10
- Fibrosestatus gemäß METAVIR-Score (F0 - F1, F2 oder $\geq F3$)
- Body-Mass-Index (BMI) (<25 kg/m² oder ≥ 25 kg/m²) bzw. (<30 kg/m² oder ≥ 30 kg/m²) (je nach Präspezifizierung im Studienprotokoll)
- Art des Ansprechens auf eine vorherige peg-IFN/RBV-Therapie (Null-Responder, Partial-Responder oder Relapser) - falls sinnvoll, d. h. nur bei vorbehandelten Patienten

Alle Trennpunkte waren in den Studien präspezifiziert. Die Wahl der Trennpunkte bei stetigen Variablen begründet sich folgendermaßen: Der Trennpunkt 55 Jahre wurde für den Faktor Alter gewählt, da der in manchen Studien zusätzlich präspezifizierte Trennpunkt 65 Jahre hinsichtlich der Patientenzahlen ungleich verteilt war. Aus vorangegangenen Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Dual- oder Triple Therapie bei cHC ist bekannt, dass

Patienten mit schwarzer Hautfarbe schlechter auf die Behandlung ansprechen als solche mit nicht schwarzer Hautfarbe [10, 13-15]. Daher wurden die beiden Trennpunkte schwarz oder nicht-schwarz gewählt. Der IL28B-Gen Polymorphismus ist eng mit der Wirksamkeit der antiviralen Therapie bei cHCV-Patienten verbunden [16-22]. Bei Patienten mit einem IL28B-CC-Genotyp sind höhere SVR-Raten zu erwarten als bei Patienten mit einem nicht-CC-Genotyp (IL28B-CT oder IL28B-TT) [16, 22]; daher die Unterteilung in CC oder nicht-CC (CT oder TT). Als Trennpunkt für die HCV-RNA zu Baseline wurde der in der Studie präspezifizierte und in der Literatur übliche Trennpunkt von 800.000 IU/mL verwendet [23]. Der METAVIR-Score dient der Klassifizierung des Stadiums der Fibrosierung (Staging) der Leber eines Patienten. Die Kategorisierung in F0 - F1 (keine Fibrose bzw. geringgradige Fibrose), F2 (mittelgradige Fibrose) und $\geq F3$ (hochgradige Fibrose und Zirrhose) [24] ist eine sinnvolle Zusammenfassung des METAVIR-Scores. Die Trennpunkte ($<25 \text{ kg/m}^2$ oder $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) bzw. ($<30 \text{ kg/m}^2$ oder $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) ergeben sich dadurch, dass Patienten ab einem BMI von 25 kg/m^2 als übergewichtig gelten bzw. Patienten ab einem BMI von 30 kg/m^2 als adipös und davon ausgegangen wird, dass beide Faktoren einen negativen Einfluss auf den klinischen Verlauf der HCV-Infektion haben [25, 26].

Für die Teilpopulation der Patienten mit kompensierter Zirrhose werden zur Beschreibung des Schweregrads der Einschränkung der Leberfunktion und portaler Hypertension zusätzlich folgende Charakteristika dargestellt. Die Trennpunkte entsprechen den in den DSV Studien gewählten Trennpunkten und sind darüber hinaus in der Indikation etabliert [27]:

- Stadium der Leberzirrhose zu Baseline (CTP-Score 5 oder >5)
- Thrombozytenzahl zu Baseline ($<90 \times 10^9/\text{L}$ oder $\geq 90 \times 10^9/\text{L}$)
- Albumin zu Baseline ($<35 \text{ g/L}$ oder $\geq 35 \text{ g/L}$)
- Alpha-Fetoprotein zu Baseline ($<20 \text{ ng/mL}$ oder $\geq 20 \text{ ng/mL}$)

Anhand des CTP-Score-Systems kann eine kompensierte von einer dekompenzierten Zirrhose unterschieden werden. Die beiden CTP-Werte 5 und 6 sind die Trennpunkte für die kompensierte Zirrhose [28]. Eine sinkende Anzahl von Thrombozyten ist ein Anzeichen für das Fortschreiten der Erkrankung [27]. Als Trennpunkt wurde der in der Studie präspezifizierte und in der Literatur gängige Thrombozyten-Wert von $90 \times 10^9/\text{L}$ verwendet [29]. Ein Abnahme des Albumin-Werts auf $<35 \text{ g/L}$ ist ein Anzeichen für eine verschlechterte Leberfunktion bei Leberzirrhose [27, 30]. Für Alpha-Fetoprotein zu Baseline wurden die Trennpunkte $<20 \text{ ng/mL}$ oder $\geq 20 \text{ ng/mL}$ verwendet. Ein Alpha-Fetoprotein Wert von $\geq 20 \text{ ng/mL}$ dient mit geringer Spezifität als diagnostischer Marker für Leberzellkarzinom (HCC), kann aber auch im Rahmen einer durch cHC bedingten Leberschädigung erhöht sein [31].

Zur Beschreibung des Patientenkollektivs wurde zusätzlich die Zahl der Studienabbrecher dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

- Mortalität (Gesamtmortalität)

- Morbidität
 - Dauerhaftes virologisches Therapieansprechen (SVR)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Gesamtrate UE
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Therapieabbruch aufgrund UE
 - UE von speziellem Interesse:
 - Anämie-bedingte Ereignisse
 - Hautausschläge (Rash)
 - schwere Hautreaktionen
 - Bilirubin-bedingte Ereignisse
 - Leber-bezogene Ereignisse
 - zusätzlich teilweise:
 - Neutropenie,
 - Thrombozytopenie,
 - psychiatrische Erkrankungen

Für jede Studie können nur die Endpunkte im Dossier betrachtet werden, für die Quellen (Studienberichte, Publikationen, Zusatzanalysen) verfügbar sind.

Bei kontrollierten Studien werden die Ergebnisse getrennt nach Behandlungsarm präsentiert. Für alle Endpunkte wird stets die Zahl der in eine Analyse eingegangenen Patienten dargestellt.

Die kategorialen und dichotomen Endpunkte werden anhand von absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen zusammengefasst. Für dichotome Endpunkte aus kontrollierten Studien werden zusätzlich das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berichtet. Soweit in den relevanten Studienberichten bzw. Publikationen verfügbar, werden adjustierte Schätzer verwendet; andernfalls wird auf nicht-adjustierte Schätzer, z. T. aus eigener Berechnung, zurückgegriffen. Im Fall, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde, wird das Mantel-Haenszel OR mittels einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen) berechnet.

Stetige Endpunkte werden anhand ihrer Mittelwerte und Standardabweichung (SD) sowie – bei kontrollierten Studien – den resultierenden Mittelwertdifferenzen (MWD) dargestellt. Zudem basieren bestimmte Analysen stetiger Endpunkte auf der (absoluten oder relativen) Veränderung bezogen auf den Ausgangswert. Voraussetzung für solche Analysen ist ihre Darstellung in den relevanten Studienberichten oder -publikationen bzw. in den

Zusatzanalysen, da sie nur auf Basis der individuellen Patientendaten errechnet werden können. In dem Fall, dass keine Responderanalysen vorliegen, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens für Endpunkte, die mittels psychometrischer Skalen gemessen werden, anhand von standardisierten MWD (SMWD) [Hedges'g]. Um einen klinisch irrelevanten Effekt auszuschließen wird gefordert, dass das gesamte 95%-Konfidenzintervall (KI) der SMWD jenseits der Irrelevanzgrenze von 0,2 liegt. Für Responderanalysen werden validierte oder zumindest etablierte Responsekriterien verwendet.

Um unterschiedliche Beobachtungszeitpunkte in den Studienarmen bei der Analyse der UE zu berücksichtigen, werden Inzidenzdichten betrachtet. Hierbei werden die Patienten mit mindestens einem UE pro 100 Patientenjahre (PJ) dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungsarme wird das Inzidenzdichteverhältnis (IDV) angegeben.

Für die präsentierten Effektmaße (OR, RR, RD, MWD, IDV) werden stets auch Intervallschätzer in Form von 95%-KI angegeben.

Mortalität

Die krankheitsbedingte Mortalität und die Vermeidung derselben durch die Therapie stellen grundsätzlich einen für die Patienten relevanten Endpunkt dar. Mortalität ist ein vom G-BA und IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [9, 32]. Klinische Studien im Indikationsgebiet sind aufgrund der z. T. langen Erkrankungsdauer und des meist langsamen Krankheitsprogress nicht darauf ausgelegt, die Mortalität zu untersuchen. Vielmehr zielen die heutigen Therapieansätze im Anwendungsgebiet cHC auf das Vermeiden der Spätfolgen der Infektion und somit der Mortalität ab.

Dauerhaftes virologisches Therapieansprechen (SVR)

Grundsätzlich stellt die cHC durch die mit der Infektion assoziierten erhöhten Morbidität und Mortalität eine behandlungsbedürftige Erkrankung dar [33]. Eine spontane Heilung erfolgt in der Phase der chronischen Infektion nur selten [20]. Das Ziel einer HCV-Therapie ist die komplette Eliminierung des HCV und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion [33]. Eine Eliminierung des Virus ist möglich, da das HCV nicht in das Erbgut im Zellkern der Wirtszelle integriert wird [34]. Definiert wird die Eliminierung des HCV durch das SVR. SVR als zentrales Therapieziel wird von den Leitlinien [33, 35] anerkannt und auch von den Zulassungsbehörden akzeptiert [36, 37].

Langzeitstudien zeigen, dass bei 94% - 100% der Patienten, die ein SVR erreichen, das Virus dauerhaft eliminiert wurde [38-43]. Auch wurde mehrfach gezeigt, dass das Erreichen des SVR mit einer verminderten Mortalität und/oder Stillstand der Erkrankung bzw. einem verlangsamten Fortschreiten verbunden ist [44-55]. So kommt es z. B. zu einer Reduktion von Leberversagen, selbst bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose [47]. Des Weiteren sind Verbesserungen im Lebergewebe der Patienten mit cHC zu beobachten [39, 53, 56, 57]. Zudem entwickeln Patienten mit SVR seltener ein HCC bzw. haben ein vermindertes Risiko, ein Karzinom zu entwickeln [45, 46, 53, 58]. Ein weiterer Faktor, der durch das Erreichen des SVR positiv beeinflusst wird, ist die Lebensqualität. So geht das Erreichen des SVR mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher [59-62]. Somit können durch die Eliminierung des

HCV das Fortschreiten der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms vermindert, die Lebensqualität verbessert und das Infektionsrisiko aufgehoben werden [33]. Aus diesem Grund sieht AbbVie das SVR als einen patientenrelevanten Endpunkt für die cHC-bedingte Morbidität an.

Patientenpräferenzstudien zeigen zudem, dass Patienten das SVR priorisieren [63, 64]. Insbesondere bei Patienten mit einer schweren Erkrankung rückt das Therapieansprechen (Virusfreiheit) in den Vordergrund [65] und auch Experten räumen dem SVR einen hohen Stellenwert ein. Von medizinischen Fachgesellschaften, wie z. B. der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheit (DGVS) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) [66-69] sowie der nationalen Leitlinie [33], wird das SVR als patientenrelevanter Endpunkt gesehen. Auch der G-BA hat bei vorherigen Nutzenbewertungen die Patientenrelevanz von SVR anerkannt [6, 7, 70].

SVR wurde lange als fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mit einem sensitiven Assay mindestens 24 Wochen nach dem Ende der Therapie (SVR₂₄) definiert. Inzwischen gibt es wachsende Evidenz, dass die Erhebung des SVR nach 12 Wochen (SVR₁₂) bereits ausreichend ist und Leitlinien beginnen, den SVR₁₂ mit dem SVR₂₄ gleichzusetzen [35]. Für IFN-basierte Regime zeigten z. B. die Analysen von Zeuzem et al., Martinot-Peignoux et al. sowie Chen et al. eine sehr hohe Übereinstimmung des SVR₁₂ und des SVR₂₄ [71-73]. Die retrospektive Analyse von Chen und Kollegen [71] mit insgesamt 13.599 erwachsenen HCV Patienten, gepoolt aus 15 Studien mit unterschiedlichen IFN-basierten Regimen (unter anderem auch mit BOC oder TVR), diente der Food and Drug Administration (FDA) als Grundlage für die Entscheidung, SVR₁₂ als primären Endpunkt zu empfehlen [37]. Auch die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat bereits HCV-Arzneimittel auf Basis des SVR₁₂ zugelassen [74-76]. Für IFN-freie Regime gibt es mittlerweile ebenfalls Evidenz für eine hohe Konkordanz von SVR₁₂ und SVR₂₄ [77-79]. Für die hier zu bewertende Kombination OBV/PTV/r+DSV konnte ebenfalls eine hohe Übereinstimmung von SVR₁₂ und SVR₂₄ gezeigt werden [80]. Die Analyse zur Konkordanz von SVR₁₂ und SVR₂₄ wurde mittels der Studienpopulation (unvorbehandelte Patienten sowie Null-Responder) der Phase IIb Studie AVIATOR durchgeführt. Von 247 Patienten erreichten 236 (95,5%) ein SVR₁₂ und 232⁷ (93,9%) ein SVR₂₄ (Positiv prädiktiver Wert [PPV]: 98,3%) [80]. Zudem betrug der PPV von SVR₁₂ für SVR₂₄ in einer gepoolten Analyse mit insgesamt 660 Patienten 99,8% [1, 81].

In den für die Nutzenbewertung relevanten Studien dieses Dossiers wurde das SVR operationalisiert als der Anteil an Patienten, deren HCV-RNA 12 Wochen nach Therapieende unterhalb der Nachweisgrenze (25 IU/mL) liegt (SVR₁₂).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Chronische Erkrankungen der Leber haben einen signifikanten Einfluss auf das Befinden der Patienten [82]. Sowohl krankheitsbedingte als auch therapiebedingte Nebenwirkungen haben einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten [83]. Ebenso kommen mentale

⁷ Vier Patienten gingen während dem Follow-up verloren. Keiner der Patienten hatte einen Rückfall.

Gesundheitsprobleme (z. B. Depressionen, Fatigue und kognitive Störungen) hinzu [84]. Auch wird die Lebensqualität der HCV-infizierten Patienten durch soziale Aspekte beeinträchtigt. So fühlen sich HCV-infizierte Patienten stigmatisiert, da die HCV-Infektion oftmals mit HIV, sexueller Freizügigkeit sowie Drogenmissbrauch gleichgesetzt bzw. in Verbindung gebracht wird und das Umfeld Angst vor einer Ansteckung hat [85]. Zudem korreliert die Stigmatisierung mit Problemen am Arbeitsplatz, was zusätzlich die Lebensqualität der betroffenen Personen beeinträchtigen kann [85]. Die Lebensqualität ist ein wichtiges Messinstrument in der klinischen Forschung geworden [82]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein vom G-BA und IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [9, 32].

Short Form-36 Version 2 Health Survey (SF-36v2)

Der SF-36v2 ist eins der häufigsten international verwendeten generischen Messinstrumente zur Lebensqualität [86]. Der SF-36v2 setzt sich aus 36 Fragen zusammen, die den folgenden acht Domänen zugeordnet werden können: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden). Die acht Domänen wiederum können zu zwei unterschiedlichen Summenscores zusammengefasst werden: körperlicher Summenscore und mentaler Summenscore [87].

Euro-Qol-5 Dimensions (EQ-5D)

Der EQ-5D ist ebenfalls ein generisches Messinstrument, das für die Bewertung der Lebensqualität verwendet wird. Der Fragebogen setzt sich aus einem deskriptiven (Euro-Qol-5 Dimensions-5 Level [EQ-5D-5L] Health Index Score) und einer visuellen Analogskala (VAS) zusammen (EQ-5D VAS Score).

Der EQ-5D-5L Health Index Score wurde 2005 von der EuroQol-Gruppe entwickelt und umfasst fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Depressionen). Im Gegensatz zu der vorherigen Version (EQ-5D-3L Health Index Score) können die fünf Dimensionen von den Patienten mit fünf, anstatt drei Schweregraden bewertet werden: keine Probleme, leichte Probleme, moderate Probleme, schwere Probleme, extreme Probleme. Der Patient setzt bei jedem der fünf Dimensionen bei dem entsprechenden Schweregrad ein Kreuz [88].

Über den visuellen EQ-5D VAS Score bewertet der Patient seinen Gesundheitszustand mittels einer Skalierung von 0 - 100. Null entspricht hierbei dem schlimmst denkbaren Gesundheitszustand, bis 100 dem bestmöglichen Zustand [88].

Der EQ-5D wurde in verschiedenen Patientengruppen validiert, inklusive Patienten mit chronischer Lebererkrankung [88] und findet auch Anwendung bei der Bestimmung der Lebensqualität bei Patienten mit cHC [89, 90].

Hepatitis C-Virus Patient Reported Outcomes (HCVPRO)

Der HCVPRO ist ein krankheitsspezifischer, validierter Fragebogen [91-93], der die Funktionsfähigkeit sowie das Wohlbefinden von HCV-Patienten misst (körperliche

Gesundheit, emotionale Gesundheit, soziale Gesundheit, Produktivität, Intimität und Allgemeinbefinden) [93]. Der Fragebogen besteht aus 16 Fragen mit jeweils fünf Antwortmöglichkeiten (1 - 5; 1 = immer; 5 = nie). Der Gesamt-Score ist die Summe aller 16 Fragen und wird in einen Score zwischen 0 und 100 umgewandelt (Skalierter Score ist die Summe*100/64). Der Gesamt-Score ist dabei positiv mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität korreliert [91].

Hepatitis C-Virus Treatment Satisfaction (HCVTSat)

Der HCVTSat ist ebenfalls ein HCV-spezifischer Fragebogen, der valide psychometrische Eigenschaften aufzeigt. Mittels des Fragebogens wird die Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie gemessen. Der Fragebogen setzt sich aus insgesamt 10 Items zusammen: Die Gesamtzufriedenheit wird unabhängig von den anderen Items bewertet (globale Item). Die restlichen neun individuellen Items beinhalten jeweils drei verborgene Konstrukte, um den Einfluss von Faktoren zu messen, die zur Behandlungszufriedenheit des Patienten beitragen. Die jeweiligen Antworten auf den HCVTSat werden durch zwei Scores zusammengefasst: Zum einen durch ein allgemeines Maß für die Patientenzufriedenheit (Werte von 1 - 10; 1 = nicht zufrieden; 10 = äußerst zufrieden), zum anderen durch einen zusammengesetzten Score bestehend aus dem Durchschnitt der neun Items (Werte von 1 - 5; 1 = gar nicht wichtig; 5 = äußerst wichtig) [94].

Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-HCV

Der WPAI-Fragebogen ist ein validiertes Instrument, mit dem die Arbeitsproduktivität und Aktivität von Patienten während der letzten sieben Tage gemessen werden kann [95]. Der Fragebogen setzt sich aus vier Scores zusammen (Abwesenheit [Fehlende Arbeitszeit], Anwesenheit [Beeinträchtigung bei der Arbeit/Reduktion der Leistungsfähigkeit] Produktivität [Allgemeine Beeinträchtigung bei der Arbeit/Abwesenheit plus Anwesenheit] sowie Beeinträchtigung der Aktivität) basierend auf generellen Gesundheitsproblemen (WPAI:GH) oder auf spezifische Gesundheitsproblemen (WPAI:SHP) [96].

Der Fragebogen besteht aus 6 Fragen. Dabei wird unter anderem die Frage gestellt, wie viel Arbeitszeit wegen gesundheitlicher Probleme in den letzten sieben Tagen versäumt wurde oder die Frage wie stark sich die gesundheitlichen Probleme auf die Fähigkeiten ausgewirkt haben, den normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen [96]. Das Gesamtergebnis des WPAI wird als Prozent der Beeinträchtigung angegeben. Höhere Zahlen stehen für eine größere Beeinträchtigung und geringeren Produktivität [97].

Generell kann der WPAI an eine spezifische Erkrankung angepasst werden [96]. In dem hier vorliegenden Dossier wurde eine Hepatitis C (HC)-spezifische Version (WPAI:HCV) verwendet.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Im Rahmen interventioneller klinischer Studien ist eine Erfassung des Sicherheitsprofils eines Arzneimittels obligat. Das Sicherheitsprofil wird nach verbindlichen internationalen Standards (Good Clinical Practice, ICH E6) erstellt und berichtet [98]. In diesem

Zusammenhang werden alle vom Patienten spontan berichteten UE in freier Textform („verbatim“) erfasst, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) codiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht. Der Endpunkt „UE“ umfasst jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder bei einem Teilnehmer an einer klinischen Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftritt und das nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht; dies schließt auch anomale Laborbefunde ein. Die Erhebung dieses Endpunktes ist konzeptionell auf das Registrieren der Gesamtheit des Sicherheitsprofils ausgelegt. Somit beschreibt der Endpunkt „UE“ wesentlich die Lebensrealität des Patienten und ist aus diesem Grund als patientenrelevant anzusehen. Vom G-BA und vom IQWiG sind UE ein anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [9, 32].

In dem vorliegenden Dossier werden neben der Gesamtrate UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund UE sowie UE von speziellem Interesse (Anämie-bedingte Ereignisse, Hautausschläge [Rash], schwere Hautreaktionen, Bilirubin-bedingte Ereignisse, Leber-bezogene Ereignisse, Neutropenie, Thrombozytopenie, psychiatrische Erkrankungen [Demenz; Depression und Selbstmord/Selbstverstümmelung; Drogenmissbrauch, -abhängigkeit und -entzug; Feindseligkeit/Aggression; Psychose und psychotische Störungen]) zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Auswahl der „UE von speziellem Interesse“ erfolgte auf Basis der Präspezifikation in den entsprechenden Statistischen Analyseplänen der jeweiligen eingeschlossenen Studien.

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 Effekten⁸ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

⁸ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

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 verwendet⁹ 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 Heterogenität¹⁰ 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.

Nicht zutreffend.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung die Voraussetzung für eine meta-analytische Zusammenfassung von Einzelstudien nicht gegeben ist, wird auf eine Beschreibung der Methodik einer Meta-Analyse verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

⁹ 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.

¹⁰ 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.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sowie der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus den Einzelstudien angewiesen. Sofern relevante Sensitivitätsanalysen in den Studienberichten verfügbar sind, werden diese auch im Dossier dargestellt.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt SVR₁₂ durchgeführt. Dazu werden verschiedene Imputationsmethoden für fehlende Werte angewandt und auf Grundlage der entstandenen Datensätze die SVR₁₂-Rate berechnet. Es werden die Non-Responder-Imputation (fehlende Werte werden als Non-Response gewertet) die Last Observation Carried Forward (LOCF)-Methode, die Flanking-Methode und die Flanking-Methode kombiniert mit einer Backward-Imputation angewandt. Bei der LOCF-Methode wird der fehlende Wert durch Einsetzen des letzten gültigen Werts aufgefüllt. Bei Patienten, die bei einem Untersuchungs-/Erhebungszeitpunkt einen fehlenden Wert aufweisen, jedoch beim vorangegangenen und nachfolgenden Untersuchungs-/Erhebungszeitpunkt ein SVR₁₂ erreicht haben, wird mittels der Flanking-Methode für den mittleren fehlenden Wert ebenfalls das Erreichen des SVR₁₂ angenommen. Beim Kombinieren der Flanking-Methode mit der Backward-Imputation wird zuerst die Flanking-Methode angewandt. Kann so der fehlende Wert für den SVR₁₂ nicht aufgefüllt werden, wird der fehlende Wert mittels der Backward-Imputation ersetzt, d. h. mit dem nächsten gültigen Wert. Zusätzlich gibt es auch die Möglichkeit, zur Überprüfung der Sensitivität Daten von lokalen Laboren oder Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch ohne virologisches Versagen oder fehlenden Werten in der Nachbehandlungsphase von der Analyse auszuschließen.

In direkt vergleichenden Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern, und damit auch Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen die Darstellung der Sicherheitsendpunkte möglicherweise verzerrt. Um das Ausmaß von Verzerrungen einzuschätzen und zu diskutieren, werden verschiedene Sensitivitätsanalysen für UE präsentiert. Neben den naiven Raten werden die bei Woche 12 (Beobachtungsdauer im experimentellen Arm) abgeschnittenen Raten und zusätzlich die Inzidenzdichten dargestellt. Die Analyse von Inzidenzdichten stellt eine patientenbasierte zeitadjustierte Analyse dar, die jeweils die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses pro Patient berücksichtigt.

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.

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen. Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG [32] sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Ein Interaktionstest untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt zwischen bestimmten Subgruppen unterscheidet.

Interaktionstests beruhen entweder auf Interaktionstermen aus statistischen Modellen oder auf aggregierten Daten bzw. Subgruppenergebnissen (Q-Test). Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ im Interaktionstest wird als Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen gewertet. Ein p-Wert $< 0,05$ wird als Beleg für unterschiedliche Effekte bezeichnet.

Die Interaktionstests werden jeweils für jeden Faktor separat durchgeführt werden. Da die Interaktionstests nicht adjustiert sind, haben sie im Beisein anderer Effektmodifikationen nur eingeschränkte Aussagekraft. Wenn für einen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation

gefunden wird, dann ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, also nicht möglich.

Es werden nachfolgend nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion (p-Wert des Interaktionstest $<0,2$) zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab.

Zur Untersuchung von Effektmodifikationen werden Subgruppenanalysen durchgeführt. Folgende Stratifizierungsvariablen werden dabei als relevant erachtet:

- Geschlecht
- Alter
- Schweregrad gemäß HCV-RNA zu Baseline und Fibrosestatus als METAVIR-Score
- Länder/Zentren
- Weitere in den Studien präspezifizierte Stratifizierungsvariablen

Sämtliche hier betrachteten Stratifikationsvariablen waren in den Studien präspezifiziert und die Analysen sind somit höchst valide. Detaillierte Erläuterungen hinsichtlich der Subgruppenanalysen sowie Begründungen für die Wahl der Trennpunkte bei stetigen Variablen sind in den Abschnitten 4.3.1.3.5 und 4.3.2.3.3.5 zu finden.

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 Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹¹. 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“¹², „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹³ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁴, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

¹¹ 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.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁴ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁵.

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 untersuchen¹⁶.

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

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

Nicht zutreffend.

¹⁵ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ 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.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung keine adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt wurden, wird auf eine Beschreibung der Methodik des indirekten Vergleichs verzichtet.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
M10-351	nein	ja	abgeschlossen	Substudie 1: Einzeldosis DSV oder PBO Substudie 2: Wiederholte Verabreichung von DSV oder PBO an zwei aufeinanderfolgenden Tagen Substudie 3: Zwei Einzelgaben von DSV im Crossover-Design	Substudie 1: Gesunde Probanden Gruppe 1: 10 mg DSV oder PBO Gruppe 2: 25 mg DSV oder PBO Gruppe 3: 50 mg DSV oder PBO Gruppe 4: 100 mg DSV oder PBO Gruppe 5: 200 mg DSV oder PBO Gruppe 6: 400 mg DSV oder PBO Gruppe 7: 600 mg DSV oder PBO Gruppe 12: 900 mg DSV oder PBO Gruppe 13: 1.200 mg DSV oder PBO Gruppe 14: 1.600 mg DSV oder PBO Gruppe 15: 2.000 mg DSV oder PBO Gruppe 16: 2.400 mg DSV oder PBO Gruppe 17: 3.000 mg DSV oder PBO Substudie 2: HCV-infizierte Probanden, wiederholte Verabreichung an zwei Tagen Gruppe 8: 100 mg DSV QD oder PBO Gruppe 9: 200 mg DSV QD oder PBO Gruppe 10: 600 mg DSV QD oder PBO Gruppe 18: 1.200 mg DSV QD oder PBO Substudie 3: Gesunde

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					Probanden, Einzelgabe (Nahrungsmittel-Wechselwirkung) Gruppe 11: 100 mg DSV unter nüchternen oder nicht-nüchternen Bedingungen
M10-380	nein	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 28 Tage Behandlungsphase: 28 Tage Nachbeobachtung: 14 Tage	Part I Arm 1 Gruppe 1: DSV (300 mg BID) für zwei Tage gefolgt von DSV (300 mg BID) + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 2: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage Arm 2 Gruppe 3: DSV 600 mg BID für zwei Tage gefolgt von DSV 600 mg BID + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 4: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage Arm 3 Gruppe 5: DSV 1.200 mg QD für zwei Tage gefolgt von DSV 1.200 mg QD + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 6: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					Part II Arm 4 Gruppe 7: DSV 1.200 mg BID für zwei Tage gefolgt von DSV 1.200 mg BID + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 8: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage Arm 5 Gruppe 9: DSV 2.400 mg QD für zwei Tage gefolgt von DSV 2.400 mg QD + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 10: PBO für zwei Tage gefolgt von DSV 2.400 mg QD + peg- IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 11: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage Arm 6 Gruppe 12: DSV 1.600 mg BID für zwei Tage gefolgt von DSV 1.600 mg BID + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 13: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
M11-602	nein	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 28 Tage Behandlungsphase: Confinement Phase Tag 1 - 3 Monotherapie Tag 4 - Woche 12 Kombinations- therapie gefolgt von 36 Wochen peg- IFN/RBV = bis zu 48 Wochen Behandlung Nachbeobachtung: 48 Wochen	Gruppe A: Tag 1 - 3: PTV/r 50/100 mg QD Tag 4 - Woche 12: PTV/r 50/100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe B: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe C: Tag 1 - 3: PTV/r 100/100 mg QD Tag 4 - Woche 12: PTV/r 100/100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe D: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe E: Tag 1 - 3: PTV/r 200/100 mg QD Tag 4 - Woche 12: PTV/r 200/100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe F: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe G: Tag 1 - 3: ABT-072 100 mg QD Tag 4 - Woche 12: ABT-072 100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe H: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					Gruppe I: Tag 1 - 3: ABT-072 300 mg QD Tag 4 - Woche 12: ABT-072 300 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe J: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe K: Tag 1 - 3: ABT-072 600 mg QD Tag 4 - Woche 12: ABT-072 600 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe L: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe M: Tag 1 - 3: DSV 400 mg BID Tag 4 - Woche 12: DSV 400 mg BID + peg-IFN/RBV vs. Gruppe N: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe O: Tag 1 - 3: DSV 800 mg BID Tag 4 - Woche 12: DSV 800 mg BID + peg-IFN/RBV vs. Gruppe P: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
M11-646 (SAPPHIRE-I)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: doppelt verblindet: Arm A und B 12 Wochen offen: Arm B 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: 12 Wochen PBO gefolgt von OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)
M11-652 (AVIATOR)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Gruppe A: 8 Wochen Gruppe B - G: 12 Wochen Gruppe H - I: 24 Wochen Gruppe J - L: 12 Wochen Gruppe M - N: 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Kohorte 1 (unvorbehandelt): Gruppe A: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe B: PTV/r 150/100 mg + DSV +RBV vs. Gruppe C: PTV/r 100/100 mg + OBV +RBV vs. Gruppe D: PTV/r 200/100 mg + OBV +RBV vs. Gruppe E: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV vs. Gruppe F: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe G: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe H: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe I: PTV/r 150/100 mg + OBV +

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					DSV +RBV Kohorte 2 (vorbehandelt): Gruppe J: PTV/r 200/100 mg + OBV +RBV vs. Gruppe K: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe L: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe M: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe N: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV
M13-098 (SAPPHIRE-II)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: doppelt verblindet: Arm A und B 12 Wochen offen: Arm B 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: 12 Wochen PBO gefolgt von OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)
M13-099 (TURQUOISE-II)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A 12 Wochen Arm B 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. B: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
M13-389 (PEARL-II)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm 1: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm 2: OBV/PTV/r+DSV (12 Wochen)
M13-595	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: drei Tage Monotherapie mit ABT-493 oder ABT-530 gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen (bis zu 12 Wochen nach Abschluss der peg- IFN-Therapie für Patienten mit Add- on peg-IFN)	Substudie 1 mit 6 Armen (n = 48): - Arme 1 – 4 und Arm 11 (unvorbehandelte GT-1-Patienten ohne Zirrhose): drei Tage ABT-493 (100, 400, 700, ≤700 mg) gefolgt von OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 oder 24 Wochen - Arm 5 (unvorbehandelte GT-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose): drei Tage ABT-493 (≤700 mg) gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV Substudie 2 mit 6 Arme: - Arme 6 – 9 und Arm 12 (unvorbehandelte GT-1-Patienten ohne Zirrhose): drei Tage ABT-530 (15, 120, 400, ≤400 mg) gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV - Arm 10 (unvorbehandelte GT-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose): drei Tage

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					ABT-530 (≤ 400 mg) gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV
M13-774 (MALACHITE-I)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A, C und D: 12 Wochen Arm B und E (TVR): 12 Wochen gefolgt von 12 Wochen oder 36 Wochen peg-IFN/RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A (GT-1a): OBV/PTV/r+DSV +RBV vs. Arm B (GT-1a): TVR+peg-IFN/RBV vs. Arm C (GT-1b): OBV/PTV/r+DSV +RBV vs. Arm D (GT-1b): OBV/PTV/r+DSV vs. Arm E (GT-1b): TVR+peg-IFN/RBV
M13-862 (MALACHITE-II)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A und B: 12 Wochen Für Arm B (TVR) gefolgt von 12 Wochen oder 36 Wochen peg-IFN/RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV vs. Arm B: TVR+peg-IFN/RBV
M13-961 (PEARL-III)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Patienten mit unvorbehandelter GT-1b-Infektion Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +PBO (12 Wochen)
M14-002 (PEARL-IV)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase:	Patienten mit unvorbehandelter GT-1a-Infektion

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
				12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +PBO (12 Wochen)
M14-004 (TURQUOISE-I)	ja	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A: 12 Wochen Arm B: 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Teil 1a/Phase II (Patienten mit stabiler ATV- oder RAL- enthaltener ART) Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen) Teil 1b/Phase II (Patienten mit stabiler DRV-enthaltener ART [QD]) Arm C: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) (weiterhin DRV QD) vs. Arm D: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) (Wechsel zu DRV BID) Teil 2/Phase III Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)
* Die Dosierung entspricht OBV/PTV/r 25 mg/150 mg/100 mg QD, DSV 250 mg BID, RBV 1.000 mg - 1.200 mg sofern nicht anders angegeben. Abkürzungen: ART: antiretrovirale Therapie; ATV: Atazanavir; BID: zweimal täglich; DRV: Darunavir; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; QD: einmal täglich; r: Ritonavir; RAL: Raltegravir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir					

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

Tabelle 4-17 enthält RCT des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Angaben bilden den Informationsstand zum 04. November 2014 ab.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
M10-351	Die Verabreichung von DSV als Monotherapie entspricht nicht der Zulassung.
M10-380	Die Verabreichung von DSV als Monotherapie oder in Kombination mit peg-IFN/RBV entspricht nicht der Zulassung.
M11-602	Die Verabreichung von PTV/r oder DSV als Monotherapie oder in Kombination mit peg-IFN/RBV entspricht nicht der Zulassung.
SAPPHIRE-I*	Die Studie enthält keinen Vergleichsarm gegen die zVT.
AVIATOR	DSV wurde nicht in der zugelassenen Dosierung verabreicht.
SAPPHIRE-II*	Die Studie enthält keinen Vergleichsarm gegen die zVT.
TURQUOISE-II*	Die Studie enthält keinen Vergleichsarm gegen die zVT.
PEARL-II*	Die Studie enthält keinen Vergleichsarm gegen die zVT.
M13-595	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.
PEARL-III*	Die Studie enthält keinen Vergleichsarm gegen die zVT.
PEARL-IV*	Die Studie enthält keinen Vergleichsarm gegen die zVT.
TURQUOISE-I*	Die Studie enthält keinen Vergleichsarm gegen die zVT.
* Die Daten dieser Zulassungsstudie werden zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ präsentiert. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach

Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

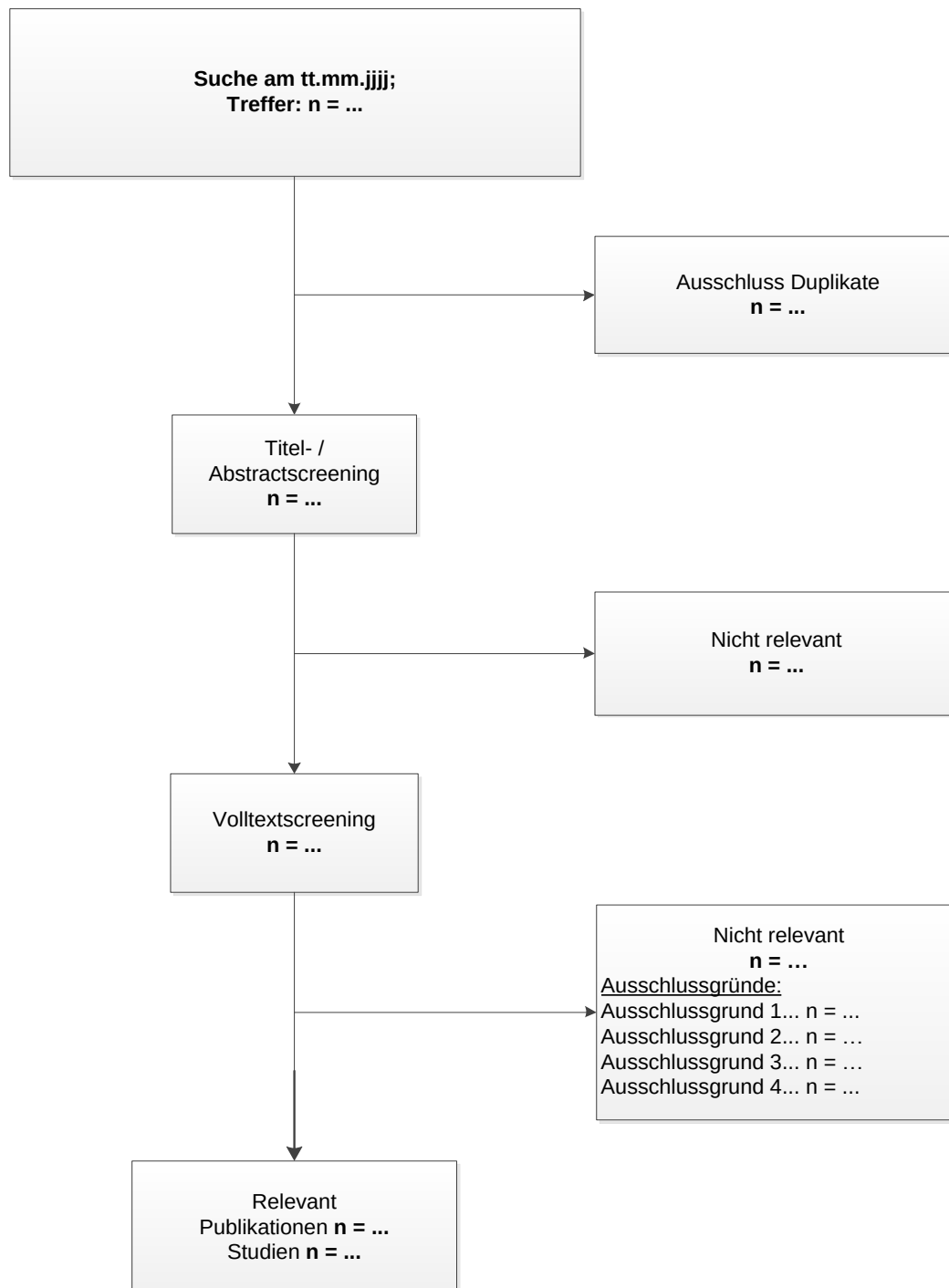


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche vom 04. November 2014 nach dem zu bewertenden Arzneimittel DSV in Kombination mit OBV/PTV/r wurden nach Ausschluss der Duplikate (n=44) 350 Treffer identifiziert, die auf Grundlage von Titel und Abstract nach

den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-15) überprüft wurden. Abbildung 2 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche.

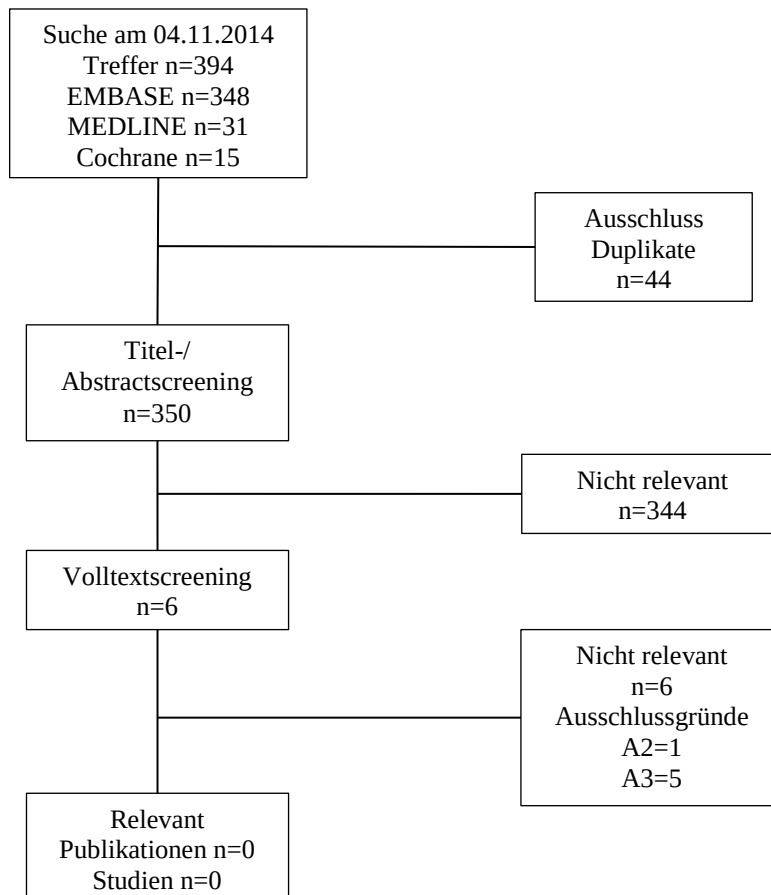


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegen die zVT

Es wurde keine Publikation identifiziert, die Ergebnisse für einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegen die zVT enthält.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-17) 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 4-19: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
MALACHITE-I	clinicaltrials.gov [99] EU-CTR [100] WHO-ICTRP [101]	ja	nein	laufend
MALACHITE-II	clinicaltrials.gov [102] EU-CTR [103] WHO-ICTRP [104]	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche nach relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 03. November 2014 durchgeführt. Es wurden nur Studien eingeschlossen, die einen Vergleich gegen die zVT enthalten.

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 4-20: 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])	Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a und 1b-Patienten ohne Zirrhose						
MALACHITE-I	nein	ja	nein	nein	ja [99-101]	nein
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a und 1b-Patienten ohne Zirrhose						
MALACHITE-II	nein	ja	nein	nein	ja [102-104]	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus						

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a und 1b-Patienten ohne Zirrhose						
MALACHITE-I	Randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase IIIb Studie	Erwachsene (18 - 70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV- Infektion (GT-1a/1b), unvorbehandelt, ohne Zirrhose	<u>HCV-GT-1a- Patienten:</u> Arm A: N=69 OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen Arm B: N=34 TVR+peg-IFN/RBV für 12 Wochen danach: peg-IFN/RBV für 12 oder 36 Wochen (responsegesteuert) <u>HCV-GT-1b- Patienten:</u> Arm C: N=84 OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen	Screening: bis zu fünf Wochen Behandlungsphase: 12 Wochen (Arm A, C und D) bzw. 24 oder 48 Wochen (Arm B und E) Nachbehandlungs- phase: 48 Wochen Gesamtstudiendauer: bis zu 96 Wochen von Behandlungs- beginn an	Start: März 2013 geplantes Ende: Juli 2015 durchgeführt in 44 Zentren in Argentinien, Australien, Kanada, Chile, Finnland, Ungarn, Norwegen, Polen, Rumänien und Slowakische Republik	<u>Primärer Endpunkt:</u> Wirksamkeit: Nicht-Unterlegenheit der SVR ₁₂ -Raten bei Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV mit und ohne RBV gegenüber den SVR ₁₂ - Raten bei Behandlung mit TVR in Kombination mit peg-IFN/RBV bei GT- 1a- und -1b-Patienten ohne Zirrhose Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Wirksamkeit: Überlegenheit der SVR ₁₂ -Raten bei

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
			Arm D: N=83 OBV/PTV/r+DSV für 12 Wochen Arm E: N=41 TVR+peg-IFN/RBV für 12 Wochen danach: peg-IFN/RBV für 12 oder 36 Wochen (responsegesteuert)			Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber TVR in Kombination mit peg-IFN/RBV (bei GT-1a-Patienten) sowie bei Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV oder OBV/PTV/r+DSV +PBO gegenüber TVR in Kombination mit peg-IFN/RBV (bei GT-1b-Patienten) Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36v2, HCVPRO, EQ-5D, WPAI-HCV, HCVTSat
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a und 1b-Patienten ohne Zirrhose						
MALACHITE-II	Randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase IIIb Studie	Erwachsene (18 - 70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (GT-1a/1b), vorbehandelt, ohne Zirrhose	Arm A: N=101 OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen Arm B: N=47	Screening: bis zu fünf Wochen Behandlungsphase: 12 Wochen (Arm A) bzw. 24 oder 48 Wochen (Arm B) Nachbehandlungsphase: 48 Wochen Gesamtstudiendauer:	Start: Juni 2013 geplantes Ende: Juli 2015 durchgeführt in 32 Zentren in Argentinien, Australien, Chile, Finnland, Ungarn,	<u>Primärer Endpunkt:</u> Wirksamkeit: Überlegenheit der SVR₁₂-Rate bei Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der SVR₁₂-Rate bei Behandlung mit TVR

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	TVR+peg-IFN/RBV für 12 Wochen danach: peg-IFN/RBV für 12 oder 36 Wochen (responsegesteuert)	bis zu 96 Wochen von Behandlungsbeginn an	Polen, Rumänien und Slowakische Republik	in Kombination mit peg-IFN/RBV bei GT-1a- und -1b-Patienten ohne Zirrhose <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Wirksamkeit: SVR ₂₄ -Raten bei Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber Behandlung mit TVR in Kombination mit peg-IFN/RBV (bei GT-1a-Patienten) Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36v2, HCVPRO, EQ-5D, WPAI-HCV, HCVTSat
Abkürzungen: DSV : Dasabuvir; EQ-5D: Euro-QoL-5 Dimensions; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; HCVTSat: HCV Treatment Satisfaction; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SVR ₁₂ : dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen; SVR ₂₄ : dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 24 Wochen; TVR: Telaprevir; WPAI-HCV: Work Productivity and Activity Impairment HCV						

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

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Behandlungscharakteristika
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose				
MALACHITE-I	<u>Woche 1 - 12:</u> OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^{a)}	<u>Woche 1 - 12:</u> TVR oral 750 mg q.8h peg-IFN 180 µg s.c. wöchentlich RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^{a)}	---	<u>Behandlungsdauer:</u> 12 Wochen <u>Behandlung nach 12 Wochen:</u> Gruppe 2 erhielt nach der Behandlungsdauer von 12 Wochen mit TVR+peg-IFN/RBV eine Behandlung mit peg-IFN/RBV für 12 oder 36 Wochen
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose				
MALACHITE-I	<u>Woche 1 - 12^{b)}:</u> OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^{a)}	<u>Woche 1 - 12:</u> OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID PBO oral BID	<u>Woche 1 - 12:</u> TVR oral 750 mg q.8h peg-IFN 180 µg s.c. wöchentlich RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^{a)}	<u>Behandlungsdauer:</u> 12 Wochen <u>Behandlung nach 12 Wochen:</u> Gruppe 3 erhielt nach der Behandlungsdauer von 12 Wochen mit TVR+peg-IFN/RBV eine Behandlung mit peg-IFN/RBV für 12 oder 36 Wochen

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

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Behandlungscharakteristika
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose				
MALACHITE-II	<u>Woche 1-12:</u> OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^{a)}	<u>Woche 1-12:</u> TVR oral 750 mg q.8h peg-IFN 180 µg s.c. wöchentlich RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^{a)}	---	<u>Behandlungsdauer:</u> 12 Wochen <u>Behandlung nach 12 Wochen:</u> Gruppe 2 erhielt nach der Behandlungsdauer von 12 Wochen mit TVR+peg- IFN/RBV eine Behandlung mit peg-IFN/RBV für 12 oder 36 Wochen
^{a)} RBV-Gabe erfolgte gewichtsbasiert ^{b)} Behandlung erfolgte nicht zulassungskonform gemäß Fachinformation Abkürzungen: BID: zweimal täglich; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; q.8h: alle acht Stunden; QD: einmal täglich; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; s.c.: subkutan; TVR: Telaprevir				

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

Relevante Teilpopulation	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m n (%)	Region Südamerika / Kanada / Europa / Australien n (%)	IL28B-Genotyp CC / CT / TT n(%)	Ethnie nicht-schwarz / schwarz
Studie Gruppe						
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose						
MALACHITE-I						
OBV/PTV/r+DSV	83	47,1 (11,33)	43 (51,8) / 40 (48,2)	15 (18,1) / 6 (7,2) / 58 (69,9) / 4 (4,8)	14 (16,9) / 57 (68,7) / 12 (14,5)	83 (100,0) / 0 (0,0)
TVR+peg-IFN/RBV	41	45,9 (10,78)	24 (58,5) / 17 (41,5)	3 (7,3) / 5 (12,2) / 33 (80,5) / 0 (0,0)	7 (17,1) / 28 (68,3) / 6 (14,6)	41 (100,0) / 0 (0,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose						
MALACHITE-I						
OBV/PTV/r+DSV +RBV	69	46,1 (12,25)	21 (30,4) / 48 (69,6)	8 (11,6) / 22 (31,9) / 18 (26,1) / 21 (30,4)	19 (27,5) / 40 (58,0) / 10 (14,5)	68 (98,6) / 1 (1,4)
TVR+peg-IFN/RBV	34	44,5 (14,10)	17 (50,0) / 17 (50,0)	3 (8,8) / 12 (35,3) / 10 (29,4) / 9 (26,5)	11 (32,4) / 18 (52,9) / 5 (14,7)	34 (100,0) / 0 (0,0)

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

Relevante Teilpopulation				Region	IL28B-Genotyp	Ethnie
Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m n (%)	Südamerika / Kanada / Europa / Australien n (%)	CC / CT / TT n(%)	nicht-schwarz / schwarz
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose						
MALACHITE-II						
OBV/PTV/r+DSV +RBV	19	43,1 (12,31)	6 (31,6) / 13 (68,4)	3 (15,8) / 0 (0,0) / 5 (26,3) / 11 (57,9)	3 (15,8) / 13 (68,4) / 3 (15,8)	19 (100,0) / 0 (0,0)
TVR+peg-IFN/RBV	7	45,7 (10,44)	3 (42,9) / 4 (57,1)	0 (0,0) / 0 (0,0) / 2 (28,6) / 5 (71,4)	3 (42,9) / 1 (14,3) / 3 (42,9)	7 (100,0) / 0 (0,0)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IL28B: Interleukin 28B; m: männlich; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; w: weiblich;						

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Relevante Teilpopulation	N	HCV-RNA <800.000 IU/mL / ≥800.000 IU/mL n (%)	HCV-Genotyp n (%)	METAVIR-Score (Baseline- Fibrosestatus) F0 - F1 / F2 / ≥F3 n (%)	Studien- abbrecher n (%)	BMI <25 kg/m ² / ≥25 kg/m ² n (%)
Studie Gruppe						
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose						
MALACHITE-I						
OBV/PTV/r+DSV	83	15 (18,1) / 68 (81,9)	1a: 0 (0,0) 1b: 83 (100,0)	60 (72,3) / 11 (13,3) / 12 (14,5)	0 (0,0)	40 (48,2) / 43 (51,8)
TVR+peg-IFN/RBV	41	9 (22,0) / 32 (78,0)	1a: 0 (0,0) 1b: 41 (100,0)	31 (75,6) / 4 (9,8) / 6 (14,6)	9 (22,0)	19 (46,3) / 22 (53,7)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose						
MALACHITE-I						
OBV/PTV/r+DSV +RBV	69	20 (29,0) / 49 (71,0)	1a: 69 (100,0) 1b: 0 (0,0)	49 (72,1) / 12 (17,6) / 7 (10,3)	2 (2,9)	25 (36,2) / 44 (63,8)
TVR+peg-IFN/RBV	34	8 (23,5) / 26 (76,5)	1a: 34 (100,0) 1b: 0 (0,0)	24 (70,6) / 7 (20,6) / 3 (8,8)	6 (17,6)	16 (47,1) / 18 (52,9)

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

Relevante Teilpopulation						
Studie Gruppe	N	HCV-RNA <800.000 IU/mL / ≥800.000 IU/mL n (%)	HCV-Genotyp n (%)	METAVIR-Score (Baseline- Fibrosestatus) F0 - F1 / F2 / ≥F3 n (%)	Studien- abbrecher n (%)	BMI <25 kg/m ² / ≥25 kg/m ² n (%)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose						
MALACHITE-II						
OBV/PTV/r+DSV +RBV	19	4 (21,1) / 15 (78,9)	1a: 19 (100,0) 1b: 0 (0,0)	16 (84,2) / 2 (10,5) / 1 (5,3)	0 (0,0)	10 (52,6) / 9 (47,4)
TVR+peg-IFN/RBV	7	0 (0,0) / 7 (100,0)	1a: 7 (100,0) 1b: 0 (0,0)	4 (57,1) / 2 (28,6) / 1 (14,3)	4 (57,1)	1 (14,3) / 6 (85,7)
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; TVR: Telaprevir						

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie	N	Ansprechen auf eine vorherige peg-IFN/RBV-Therapie		
Gruppe		n (%)		
		Null-Responder	Partial-Responder	Relapser
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose				
MALACHITE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	19	7 (36,8)	4 (21,1)	8 (42,1)
TVR+peg-IFN/RBV	7	2 (28,6)	2 (28,6)	3 (42,9)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: 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.

Studiendesign

MALACHITE-I

Bei der MALACHITE-I Studie handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Phase IIIb Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer 12-wöchigen Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV mit oder ohne RBV (gewichtsbasiert) im Vergleich zu einer 24- bzw. 48-wöchigen Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV im responsegesteuerten Therapieschema bei unvorbehandelten erwachsenen Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp-1.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden einem der insgesamt fünf Studienarme zugeteilt. Dabei erfolgte die Randomisierung für Patienten mit Genotyp-1a-Infektion im Verhältnis 2:1 auf die Arme:

- Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV
- Arm B: TVR+peg-IFN/RBV

Die Randomisierung der Patienten mit einer HCV-Infektion vom Subgenotyp-1b („nicht-1a“) erfolgte im Verhältnis 2:2:1 auf die Behandlungsarme

- Arm C: OBV/PTV/r+DSV +RBV
- Arm D: OBV/PTV/r+DSV
- Arm E: TVR+peg-IFN/RBV

Weiterhin wurde die Randomisierung bzgl. des IL28B-Genotyps (CC oder nicht-CC) stratifiziert.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist aus der Studie MALACHITE-I für Genotyp-1a-Patienten der Vergleich der Behandlungsarme A vs. B und für Genotyp-1b-Patienten nur der Vergleich der Behandlungsarme D vs. E relevant. Für Patienten mit Genotyp-1b-Infektion entspricht lediglich der RBV-freie Behandlungsarm (Arm D) der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels. Auf die Darstellung des Behandlungsarms C wird daher nachfolgend verzichtet.

In den übrigen Behandlungsarmen entsprechen die Behandlungsdauern, die verwendeten Behandlungsregime und Schemata sowie die Dosierungen der einzelnen Wirkstoffe der jeweiligen Zulassung:

Patienten in den OBV/PTV/r+DSV +RBV-Armen (Arm A und C) erhielten OBV oral 25 mg einmal täglich (QD), PTV oral 150 mg QD, r oral 100 mg QD, DSV oral 250 mg zweimal täglich (BID) und RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID. Patienten im OBV/PTV/r+DSV-Arm (Arm D) erhielten die gleiche Medikation, jedoch kein RBV. Patienten in den TVR+peg-IFN/RBV-Armen (Arm B und E) erhielten TVR oral 750 mg, peg-IFN 180 µg s.c. wöchentlich und RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID. Die Gabe von RBV erfolgte dabei abhängig vom Körpergewicht des Patienten.

Als primärer Endpunkt wurde das SVR₁₂ betrachtet. Das primäre Ziel der Studie war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von OBV/PTV/r+DSV mit oder ohne RBV gegenüber der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bzgl. SVR₁₂ und der Vergleich der Sicherheit in beiden Regimen. Lag die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für die Differenz über der Nicht-Unterlegenheitsgrenze von -10,5%, so wurde das zu bewertende Arzneimittel als nicht unterlegen gegenüber der Vergleichstherapie betrachtet. Wirksamkeit ist definiert als SVR₁₂, d. h. fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut 12 Wochen nach dem tatsächlichen oder geplanten Ende der Therapie.

MALACHITE-II

Die MALACHITE-II Studie ist eine internationale, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte offene Phase IIIb Studie an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a und 1b-Patienten ohne Leberzirrhose. Die Patienten wurden in zwei Behandlungsarme aufgeteilt. Die geplanten 150 vorbehandelten HCV-Genotyp-1-Infizierten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 in den OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm oder den TVR+peg-IFN/RBV-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem HCV-Genotyp (1a oder 1b) sowie nach der Art des vorangegangenen Non-Response (Null-Responder, Partial-Responder oder Relapser). Patienten im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm erhielten OBV oral 25 mg QD, PTV oral 150 mg QD, r oral 100 mg QD, DSV oral 250 mg BID und RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID. Patienten im TVR+peg-IFN/RBV-Arm erhielten TVR oral 750 mg, peg-IFN 180 µg s.c. wöchentlich und RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID. Die Gabe von RBV erfolgte dabei abhängig vom Körpergewicht des Patienten. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose entspricht dieses Therapieregime der Zulassung, deshalb werden im Rahmen des Dossiers die Ergebnisse der Studie MALACHITE-II basierend auf dieser Population dargestellt.

Als primärer Endpunkt wurde auch in dieser Studie an vorbehandelten Genotyp-1-Patienten SVR₁₂ (nicht quantifizierbare HCV-RNA 12 Wochen nach tatsächlichem oder geplantem Therapieende) betrachtet. Primäres Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit der SVR₁₂-Rate bei Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der SVR₁₂-Rate bei Behandlung mit TVR in Kombination mit peg-IFN/RBV bei HCV-Genotyp-1a- und -1b-Patienten ohne Zirrhose.

Patientencharakteristika

In der Studie MALACHITE-I sind die unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose im OBV/PTV/r+DSV-Arm im Mittel 47,1 Jahre alt, im TVR+peg-IFN/RBV-Arm im

Mittel 45,9 Jahre. Die unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose in der Studie MALACHITE-I sind im Mittel etwas jünger (46,1 bzw. 44,5 Jahre). In der Studie MALACHITE-II sind die vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm im Mittel 43,1 Jahre alt, im TVR+peg-IFN/RBV-Arm im Mittel 45,7 Jahre.

In Hinblick auf den Faktor Alter ist von einer großen Übereinstimmung zwischen Studienpopulation und deutscher Zielpopulation auszugehen: In einer Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (erste Erhebungswelle 2008 - 2011) [DEGS1] zeigten sich ausschließlich in den Altersgruppen zwischen 40 und 79 Jahren positive HCV-Befunde [105]. In einer bundesweiten Kohortenstudie erhoben Hüppe et al. epidemiologische und klinische Daten von 10.326 bisher unbehandelten Patienten mit cHC prospektiv aus 352 Schwerpunktpraxen und -ambulanzen [106]. Das Alter der Patienten lag dabei im Mittel bei 43,4 Jahren, wobei die Dekaden zwischen 30 und 40 Jahren sowie zwischen 40 und 50 Jahren am häufigsten auftraten.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose der Studie MALACHITE-I wurden etwa gleich viele Frauen wie Männer eingeschlossen (51,8% Frauen im OBV/PTV/r+DSV-Arm bzw. 58,5% im TVR+peg-IFN/RBV-Arm). Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose wurden im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm 30,4% Frauen und im TVR+peg-IFN/RBV-Arm 50,0% Frauen eingeschlossen. Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose der Studie MALACHITE-II wurden weniger Frauen als Männer eingeschlossen (31,6% Frauen im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm bzw. 42,9% im TVR+peg-IFN/RBV-Arm). Obwohl in Deutschland eine höhere Inzidenz der HC für Männer als für Frauen beschrieben ist [107], wird trotz des geringfügig höheren Frauenanteils bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose in der Studie MALACHITE-I von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Bei den unvorbehandelten Genotyp-1a-Patienten in der Studie MALACHITE-I und bei den vorbehandelten Genotyp-1a-Patienten in der Studie MALACHITE-II war der Frauenanteil in den jeweiligen Behandlungsarmen ausgewogen bzw. geringer.

Der größte Teil der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I wurde in Studienzentren in Europa eingeschlossen (69,9% im OBV/PTV/r+DSV-Arm bzw. 80,5% im TVR+peg-IFN/RBV-Arm), 18,1% bzw. 7,3% in Südamerika, 7,2% bzw. 12,2% in Kanada und 4,8% im OBV/PTV/r+DSV-Arm in Australien. Im TVR+peg-IFN/RBV-Arm wurden keine Patienten in australischen Studienzentren behandelt. Der größte Teil der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I wurde in Studienzentren in Kanada eingeschlossen (31,9% im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm bzw. 35,3% im TVR+peg-IFN/RBV-Arm), 11,6% bzw. 8,8% in Südamerika, 26,1% bzw. 29,4% in Europa und 30,4% bzw. 26,5% in Australien. Der größte Teil der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II wurde in Studienzentren in Australien eingeschlossen (57,9% im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm bzw. 71,4% im TVR+peg-IFN/RBV-Arm), 26,3% bzw.

28,6% in Europa. Im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm wurden 15,8% der Patienten in Südamerika und keine Patienten in Kanada eingeschlossen. Im TVR+peg-IFN/RBV-Arm wurden keine Patienten in Südamerika und Kanada behandelt. Insgesamt wird von einer hohen Übereinstimmung zwischen den Studienpopulationen und der deutschen Zielpopulation ausgegangen, bzw. eine Vergleichbarkeit zu Deutschland erscheint naheliegend.

Überwiegend wurden bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I Patienten mit IL28B-Genotyp CT eingeschlossen (68,7% im OBV/PTV/r+DSV-Arm bzw. 68,3% im TVR+peg-IFN/RBV-Arm), am zweithäufigsten waren Patienten mit IL28B-Genotyp CC vertreten (16,9% bzw. 17,1%), 14,5% bzw. 14,6% der Patienten hatten IL28B-Genotyp TT. Auch bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose wurden überwiegend Patienten mit IL28B-Genotyp CT eingeschlossen (58,0% im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm bzw. 52,9% im TVR+peg-IFN/RBV-Arm), am zweithäufigsten waren auch hier Patienten mit IL28B-Genotyp CC vertreten (27,5% bzw. 32,4%), 14,5% bzw. 14,7% der Patienten hatten IL28B-Genotyp TT. Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II wurden im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm überwiegend Patienten mit IL28B-Genotyp CT eingeschlossen (68,4%), jeweils 15,8% der Patienten hatten IL28B-Genotyp CC und TT. Im TVR+peg-IFN/RBV-Arm wurden jeweils 42,9% der Patienten mit IL28B-Genotyp CC und TT und ein Patient (14,3%) mit IL28B-Genotyp CT eingeschlossen. Im Rahmen der deutschlandweiten Studie von Hüppe et al. [108] wurden zur Beurteilung der medizinischen Versorgung von Patienten mit cHC 3.903 Patienten neu dokumentiert, davon 244 mit IL28B-Bestimmung (6,3%). In dieser Analyse kam der IL28B-Genotyp CC mit 58,9% am häufigsten unter den Genotyp-1 oder -4-Infizierten vor (CT: 30,3%; TT: 10,8%).

Ein unvorbehandelter HCV-Genotyp-1a-Patient ohne Zirrhose in der Studie MALACHITE-I im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm (1,4%) war schwarz, die anderen hier betrachteten Patienten waren nicht-schwarzer Ethnie. Es wird auch hier von einer hohen Übereinstimmung zwischen den Studienpopulationen und der deutschen Zielpopulation ausgegangen.

Die meisten Patienten in der Studie MALACHITE-I hatten eine HCV-RNA zu Baseline ≥ 800.000 IU/mL. Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose lag der Anteil bei 81,9% im OBV/PTV/r+DSV-Arm bzw. 78,0% im TVR+peg-IFN/RBV-Arm, bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose bei 71,0% bzw. 76,5%. Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose in der Studie MALACHITE-II wiesen im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm 78,9% der Patienten eine HCV-RNA zu Baseline ≥ 800.000 IU/mL auf, im TVR+peg-IFN/RBV-Arm alle Patienten.

In der Studie MALACHITE-I wurden in den entsprechenden Studienarmen alle Patienten gemäß ihres HCV-Genotyps eingeschlossen.

Der größte Teil der in der Studie MALACHITE-I eingeschlossenen unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose wiesen einen METAVIR-Score F0 - F1 auf (72,3% im OBV/PTV/r+DSV-Arm bzw. 75,6% im TVR+peg-IFN/RBV-Arm). 13,3% bzw. 9,8% haben einen METAVIR-Score von F2 und 14,5% bzw. 14,6% einen METAVIR-Score $\geq$ F3. Auch

bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose wiesen die meisten Patienten einen METAVIR-Score F0 - F1 auf (72,1% im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm bzw. 70,6% im TVR+peg-IFN/RBV-Arm). 17,6% bzw. 20,6% haben einen METAVIR-Score von F2 und 10,3% bzw. 8,8% einen METAVIR-Score $\geq$ F3. Auch in der Studie MALACHITE-II wiesen die meisten eingeschlossenen vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose einen METAVIR-Score F0 - F1 auf (84,2% im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm bzw. 57,1% im TVR+peg-IFN/RBV-Arm). 10,5% bzw. 28,6% haben einen METAVIR-Score von F2 und 5,3% bzw. 14,3% einen METAVIR-Score $\geq$ F3. Dies zeigt, dass ein Großteil der Patienten eine milde Fibrose hatte.

Die Rate der Studienabbrecher liegt in der Studie MALACHITE-I in den OBV/PTV/r+DSV $\pm$ RBV-Armen deutlich niedriger als in den TVR+peg-IFN/RBV-Armen (0% vs. 22,0% bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose bzw. 2,9% vs. 17,6% bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose). Auch in der Studie MALACHITE-II brachen unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV $\pm$ RBV deutlich weniger Patienten die Studie ab als unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV (0% vs. 57,1%).

In der Studie MALACHITE-I wiesen etwas mehr unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose einen BMI $\geq$ 25 kg/m² auf (51,8% im OBV/PTV/r+DSV-Arm bzw. 53,7% im TVR+peg-IFN/RBV-Arm). Auch bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose überwiegen Patienten mit einem BMI $\geq$ 25 kg/m² (63,8% im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm bzw. 52,9% im TVR+peg-IFN/RBV-Arm). In der Studie MALACHITE-II wiesen im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm etwas mehr vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose einen BMI $\geq$ 25 kg/m² auf (52,6%), im TVR+peg-IFN/RBV-Arm gab es einen Patienten (14,3%) mit einem BMI <25 kg/m², 47,4% bzw. 85,7% der Patienten wiesen einen BMI $\geq$ 25 kg/m² auf.

Insgesamt wird von einer hohen Übereinstimmung zwischen den Studienpopulationen und der deutschen Zielpopulation ausgegangen, bzw. eine Vergleichbarkeit zu Deutschland erscheint naheliegend.

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 4-26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
MALACHITE-I	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
MALACHITE-I	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
MALACHITE-II	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MALACHITE-I handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT (Interactive Response Technology). Die 103 unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Infizierten ohne Zirrhose wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 in den OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm oder TVR+peg-IFN/RBV-Arm und die 208 unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose wurden mit einem Zuteilungsverhältnis 2:2:1 in den OBV/PTV/r+DSV +RBV-, OBV/PTV/r+DSV- oder TVR+peg-IFN/RBV-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem IL28B-Genotyp. Es war keine Verblindung von Patienten und Behandler vorgesehen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

Bei der Studie MALACHITE-II handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT. 154 vorbehandelte HCV-Genotyp-1-Infizierte ohne Zirrhose wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 in den OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm oder den TVR+peg-IFN/RBV-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem HCV-Subgenotyp (1a und 1b) sowie nach der Art der vorangegangenen Non-Response (Null-Responder, Partial-Responder und Relapser). Es war keine Verblindung von Patienten und Behandler vorgesehen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse

hervorgerufen wird, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

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 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^{a)}	Morbidität (Dauerhaftes virologisches Ansprechen [SVR ₁₂])	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L Health Index Score, EQ-5D VAS Score, HCVPRO, SF- 36v2 körperlicher Summenscore, SF-36v2 mentaler Summenscore, WPAI-HCV, HCVTSat)	Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate UE, SUE, Therapieab- brüche aufgrund UE, UE von speziellem Interesse)
MALACHITE-I	ja	ja	ja	ja
MALACHITE-II	ja	ja	ja	ja
^{a)} im Rahmen der Erfassung der Sicherheit MALACHITE-I: 1 Todesfall während der Behandlungsphase bei den zulassungskonformen Behandlungsregimen MALACHITE-II: Keine Todesfälle während der Behandlungsphase Abkürzungen: EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level), HCVPRO: HCV Patient Reported Outcomes; HCVTSat: HCV Treatment Satisfaction; SF-36v2: ShortForm 36 - Version 2 Health Status Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: visuelle Analogskala, WPAI-HCV: Work Productivity and Activity Impairment HCV				

4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
MALACHITE-I	Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis Ende der Nachbeobachtungsphase.
MALACHITE-II	Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis Ende der Nachbeobachtungsphase.

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität 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
MALACHITE-I	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch ^{a)}
MALACHITE-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch ^{a)}
a) Das hohe Verzerrungspotenzial aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern in den Studienarmen wird im Rahmen von Sensitivitätsanalysen diskutiert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass das offene Studiendesign keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat, da es sich bei Mortalität um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Gesamtmortalität wird erhoben bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase. Durch die kürzere Behandlungsdauer im OBV/PTV/r+DSV- bzw. OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm ergibt sich daraus eine kürzere Beobachtungszeit für Patienten in diesen Armen. Dadurch könnten die Ergebnisse zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels verzerrt sein. Diese mögliche Verzerrung wird im Rahmen von weiteren Analysen im folgenden Ergebnisteil diskutiert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt Mortalität aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in den Studienarmen als hoch eingeschätzt.

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 4-30: Ergebnisse zur Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	1 (1,4)	34	0 (0,0)	1,51 [0,06;38,07] 0,8020	1,50 [0,06;35,88] 0,8023	0,01 [-0,04;0,07] 0,5844
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose traten sowohl im OBV/PTV/r+DSV-Arm als auch im TVR+peg-IFN/RBV-Arm keine Todesfälle auf.

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose verstarb ein Patient im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm, im TVR+peg-IFN/RBV-Arm traten keine Todesfälle auf. OR, RR und RD zeigen keinen signifikanten Unterschied an (OR [95%-KI]: 1,51 [0,06;38,07], RR [95%-KI]: 1,50 [0,06;35,88], RD [95%-KI]: 0,01 [-0,04;0,07]).

Bei dem Todesfall handelt es sich um einen Mann, der 261 Tage nach der letzten Studienmedikation an einem Gallengangkarzinom verstarb. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wird nach Einschätzung des Studienarztes nicht gesehen.

In der Studie MALACHITE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose traten sowohl im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm als auch im TVR+peg-IFN/RBV-Arm keine Todesfälle auf.

Auf die Darstellung und Diskussion der Ergebnisse im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wird hier verzichtet, da in allen betrachteten Populationen jeweils im TVR+peg-IFN/RBV-Arm mit der längeren Beobachtungsdauer keine Todesfälle auftreten. Auf Überlebenszeitanalysen in Hinblick auf den Endpunkt Mortalität wird aufgrund der geringen Ereignisraten verzichtet.

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

Da die hier dargestellten Studien verschiedene Patientenpopulationen umfassen, kann keine Meta-Analyse vorgenommen werden.

4.3.1.3.2 Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂) – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des

relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR₁₂)

Studie	Operationalisierung
MALACHITE-I	Anteil an Patienten, welche die SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende
MALACHITE-II	Anteil an Patienten, welche die SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende
Abkürzungen: HCV: Hepatitis C-Virus; IU: International Unit; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂) 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
MALACHITE-I	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
MALACHITE-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien MALACHITE-I und -II waren die Endpunkterheber sowie die Patienten bei Erhebung des Endpunkts dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂) gegenüber den Ergebnissen des HCV-RNA Tests nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt SVR₁₂ als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Wie in den statistischen Analyseplänen definiert wird für die primäre Analyse bei fehlenden SVR₁₂-Werten der Wert über die Flanking-Imputation ersetzt. Falls die vorhergehenden und nachfolgenden Werte fehlen, werden diese in einem zweiten Schritt mittels der Backward Imputation ersetzt und wenn immer noch Werte fehlen, werden die Werte von lokalen Laboren berücksichtigt. Falls auch diese Werte fehlen, werden die Werte als Non-Response gewertet.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR₁₂) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, primäre Analyse)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR ⁵⁾ [95%-KI] p-Wert	RD ⁵⁾ [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	81 (97,6)	41	32 (78,0)	11,39 [2,33;55,63] 0,0026 ²⁾	1,25 [1,06;1,48] 0,0083	0,20 [0,06;0,33] 0,0034
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	67 (97,1)	34	28 (82,4)	7,2 [1,4;38,0] 0,021 ³⁾	1,18 [1,00;1,38] 0,0447	0,15 [0,01;0,28] 0,0311
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	19 (100,0)	7	4 (57,1)	30,33 [1,32;697,65] 0,0329 ⁴⁾	1,73 [0,94;3,21] 0,0797	0,43 [0,08;0,78] 0,0166
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT ²⁾ Ein logistisches Modell konnte nicht berechnet werden, deshalb wird dieses OR nicht-adjustiert angegeben. ³⁾ OR wurde adjustiert mittels eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlungsarm, Baseline log ₁₀ HCV-RNA-Level und IL28B-Genotyp (CC vs. nicht-CC) als Prädiktoren. RR und RD wurden nicht adjustiert. ⁴⁾ Das adjustierte OR lag nicht vor, deshalb wird hier das nicht-adjustierte OR angegeben. ⁵⁾ RR und RD werden nicht-adjustiert angegeben. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose erreichten unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV 97,6% der Patienten ein SVR₁₂, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV 78,0%. Dieser Effekt ist statistisch signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 11,39 [2,33;55,63], RR [95%-KI]: 1,25 [1,06;1,48], RD [95%-KI]: 0,20 [0,06;0,33]).

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose erreichten unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV 97,1% der Patienten ein SVR₁₂, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV 82,4%. Dieser Effekt ist statistisch signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 7,2 [1,4;38,0], RR [95%-KI]: 1,18 [1,00;1,38], RD [95%-KI]: 0,15 [0,01;0,28]).

In der Studie MALACHITE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose erreichten unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV alle Patienten ein SVR₁₂, dagegen unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV 57,1%. Dieser Effekt ist statistisch signifikant bei Betrachtung des OR und RD, keine statistische Signifikanz (p-Wert=0,0797) zeigt sich bei Betrachtung des RR (OR [95%-KI]: 30,33 [1,32;697,65], RR [95%-KI]: 1,73 [0,94;3,21], RD [95%-KI]: 0,43 [0,08;0,78]). Bei der Interpretation ist hierbei die geringe Anzahl an Patienten im TVR+peg-IFN/RBV-Arm zu beachten.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt SVR₁₂ durchgeführt. Dazu wurden weitere Imputationsmethoden angewandt und auf Grundlage der entstandenen Datensätze die SVR₁₂-Raten berechnet. Alle im Rahmen der Sensitivitätsanalysen verwendeten Imputationsmethoden wurden in den jeweiligen statistischen Analyseplänen der Studien präspezifiziert.

Tabelle 4-34: Sensitivitätsanalysen zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR₁₂) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Imputation mittels der LOCF-Methode)

Relevante Teilpopulation Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
	N	n (%)	N	n (%)	OR ²⁾ [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	82 (98,8)	41	32 (78,0)	23,06 [2,81;189,46] 0,0035	1,27 [1,07;1,49] 0,0049	0,21 [0,08;0,34] 0,0016

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR ²⁾ [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	67 (97,1)	34	29 (85,3)	5,78 [1,06;31,51] 0,0428	1,14 [0,98;1,32] 0,0805	0,12 [-0,01;0,24] 0,0651
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	19 (100,0)	7	4 (57,1)	30,33 [1,32;697,65] 0,0329	1,73 [0,94;3,21] 0,0797	0,43 [0,08;0,78] 0,0166
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT ²⁾ Das Odds Ratio wird bei den Analysen nach Imputation mittels der LOCF-Methode nicht adjustiert angegeben. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

Imputiert man fehlende Werte im Endpunkt SVR₁₂ mittels der LOCF-Methode, so gibt es in der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose im OBV/PTV/r+DSV-Arm einen Responder mehr im Vergleich zur hier primär betrachteten Non-Responder-Imputation, die Ansprechrates steigt auf 98,8%. Das OR erhöht sich dadurch auf 23,06 (95%-KI: [2,81;189,46]), RR und RD sind stabil (RR [95%-KI]: 1,27 [1,07;1,49], RD: 0,21 [0,08;0,34]). Weiterhin zeigen alle Effektmaße einen signifikanten Vorteil zugunsten OBV/PTV/r+DSV.

In der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose gibt es nach der Imputation mittels der LOCF-Methode im TVR+peg-IFN/RBV-Arm einen Responder mehr im Vergleich zur primär betrachteten Non-Responder-Imputation, die Ansprechrates steigt auf 85,3%. Das OR ist weiterhin signifikant zugunsten OBV/PTV/r+DSV +RBV (OR [95%-KI]: 5,78 [1,06;31,51]), RR und RD zeigen einen nicht-signifikanten Effekt an (RR [95%-KI]: 1,14 [0,98;1,32], RD [95%-KI]: 0,12 [-0,01;0,24]).

In der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose unterscheiden sich die Analysen nach Non-Responder-Imputation und LOCF-Imputation nicht.

Tabelle 4-35: Sensitivitätsanalysen für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Imputation mittels der Flanking-Methode mit Ausschluss von Daten von lokalen Laboren)

Relevante Teilpopulation Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
	N	n (%)	N	n (%)	OR ²⁾ [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	81 (97,6)	41	32 (78,0)	11,39 [2,33;55,63] 0,0026	1,25 [1,06;1,48] 0,0083	0,20 [0,06;0,33] 0,0034
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	67 (97,1)	34	29 (85,3)	5,78 [1,06;31,51] 0,0428	1,14 [0,98;1,32] 0,0805	0,12 [-0,01;0,24] 0,0651
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	19 (100,0)	7	4 (57,1)	30,33 [1,32;697,65] 0,0329	1,73 [0,94;3,21] 0,0797	0,43 [0,08;0,78] 0,0166
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT ²⁾ Das Odds Ratio wird bei den Analysen nach Imputation mittels der Flanking-Methode mit Ausschluss von Daten von lokalen Laboren nicht adjustiert angegeben. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

In der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose der Studie MALACHITE-I unterscheiden sich die Analysen nach Imputation mittels der Flanking-Methode mit Ausschluss von Daten von lokalen Laboren und der Non-Responder-Imputation nicht.

In der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose gibt es nach der Imputation mittels der Flanking-Methode mit Ausschluss von Daten von lokalen Laboren im TVR+peg-IFN/RBV-Arm einen Responder mehr im Vergleich zur primär betrachteten Non-Responder-Imputation, die Ansprechrage steigt auf 85,3%. Das OR ist

weiterhin signifikant zugunsten OBV/PTV/r+DSV +RBV (OR [95%-KI]: 5,78 [1,06;31,51]), RR und RD zeigen einen nicht-signifikanten Effekt an (RR [95%-KI]: 1,14 [0,98;1,32], RD [95%-KI]: 0,12 [-0,01;0,24]).

In der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose unterscheiden sich die Analysen nach Non-Responder-Imputation und Imputation mittels der Flanking-Methode mit Ausschluss von Daten von lokalen Laboren nicht.

Tabelle 4-36: Sensitivitätsanalysen zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR₁₂) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Imputation mittels der Flanking-Methode mit Ausschluss von Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch ohne virologischem Versagen oder fehlenden Werten in der Nachbehandlungsphase)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR ²⁾ [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	81 (97,6)	39	32 (82,1)	8,86 [1,75;44,94] 0,0085	1,19 [1,02;1,38] 0,0240	0,16 [0,03;0,28] 0,0147
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	67 (97,1)	30	28 (93,3)	2,39 [0,32;17,84] 0,3947	1,04 [0,94;1,15] 0,4556	0,04 [-0,06;0,14] 0,4494
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	19 (100,0)	6	4 (66,7)	21,67 [0,88;534,05] 0,0600	1,52 [0,87;2,65] 0,1425	0,33 [-0,03;0,69] 0,0707
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT ²⁾ Das Odds Ratio wird bei den Analysen nach der Imputation mittels der Flanking-Methode mit Ausschluss von Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch ohne virologisches Versagen oder fehlenden Werten in der Nachbehandlungsphase nicht adjustiert angegeben. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

Imputiert man fehlende Werte im Endpunkt SVR₁₂ mittels der Flanking-Methode mit Ausschluss von Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch ohne virologischem Versagen oder fehlenden Werten in der Nachbehandlungsphase, so reduziert sich in der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose die Anzahl der Patienten im TVR+peg-IFN/RBV-Arm auf insgesamt 39 Patienten im Vergleich zur hier primär betrachteten Non-Responder-Imputation, die Ansprechrate steigt auf 82,1%. Die drei hier betrachteten Effektmaße sind weiterhin signifikant zugunsten OBV/PTV/r+DSV (OR [95%-KI]: 8,86 [1,75;44,94]; RR [95%-KI]: 1,19 [1,02;1,38]; RD [95%-KI]: 0,16 [0,03;0,28])

In der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose reduziert sich nach der Imputation mittels der Flanking-Methode mit Ausschluss von Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch ohne virologischem Versagen oder fehlenden Werten in der Nachbehandlungsphase die Patientenzahl im TVR+peg-IFN/RBV-Arm auf insgesamt 30 Patienten im Vergleich zur primär betrachteten Non-Responder-Imputation. Die Ansprechrate steigt auf 93,3%. OR, RR und RD zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (OR [95%-KI]: 2,39 [0,32;17,84], RR [95%-KI]: 1,04 [0,94;1,15], RD [95%-KI]: 0,04; [-0,06;0,14]).

In der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose reduziert sich nach der Imputation mittels der Flanking-Methode mit Ausschluss von Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch ohne virologischem Versagen oder fehlenden Werten in der Nachbehandlungsphase die Patientenzahl im TVR+peg-IFN/RBV-Arm auf insgesamt sechs Patienten im Vergleich zur primär betrachteten Non-Responder-Imputation. Die Ansprechrate steigt auf 66,7%. OR, RR und RD zeigen einen Vorteil zugunsten OBV/PTV/r+DSV +RBV, der allerdings statistisch nicht mehr signifikant ist (OR [95%-KI]: 21,67 [0,88;534,05], RR [95%-KI]: 1,52 [0,87;2,65], RD [95%-KI]: 0,33 [-0,03;0,69]). Bei der Interpretation ist hierbei die geringe Anzahl an Patienten im TVR+peg-IFN/RBV-Arm zu beachten.

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.

Da die hier dargestellten Studien verschiedene Patientenpopulationen umfassen kann keine Meta-Analyse vorgenommen werden.

4.3.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
MALACHITE-I	<u>Anhand des HCVPRO (Total Score)</u> Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Behandlungswoche 12 (Responderanalyse). Die Berechnung der MID ist gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert. Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse). Die Berechnung der MID ist gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert. <u>Anhand des EQ-5D VAS Score</u> Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 <u>Anhand des EQ-5D-5L Health Index Score</u> Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Behandlungswoche 12 (Responderanalyse). Die Berechnung der MID ist gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert. Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse). Die Berechnung der MID ist gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert. <u>Anhand des körperlichen Summenscores des SF-36v2</u> Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Behandlungswoche 12 (Responderanalyse). Die MID von -5 Punkten gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert. Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse). Die MID von -5 Punkten gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert. <u>Anhand des mentalen Summenscores des SF-36v2</u> Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Behandlungswoche 12 (Responderanalyse). Die MID von -5 Punkten gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert. Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse). Die MID von -5 Punkten gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert. <u>Anhand des Work Productivity and Activity Impairment Over Time (WPAI-HCV) (Beeinträchtigung der Aktivitäten)</u> Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 <u>Anhand des Work Productivity and Activity Impairment Over Time (WPAI-HCV) (Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität)</u> Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12

Studie	Operationalisierung
	<u>Anhand des HCVTSat (allgemeines Maß für die Patientenzufriedenheit)</u> Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Post-Behandlungswochen <u>Anhand des HCVTSat (zusammengesetzter Index Score)</u> Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Post-Behandlungswochen
MALACHITE-II	<u>Anhand des HCVPRO (Total Score)</u> Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Behandlungswoche 12 (Responderanalyse). Die Berechnung der MID ist gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert. Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse). Die Berechnung der MID ist gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert. <u>Anhand des EQ-5D VAS Score</u> Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 <u>Anhand des EQ-5D-5L Health Index Score</u> Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Behandlungswoche 12 (Responderanalyse). Die Berechnung der MID ist gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert. Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse). Die Berechnung der MID ist gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert. <u>Anhand des körperlichen Summenscores des SF-36v2</u> Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Behandlungswoche 12 (Responderanalyse). Die MID von -5 Punkten gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert. Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse). Die MID von -5 Punkten gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert. <u>Anhand des mentalen Summenscores des SF-36v2</u> Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Behandlungswoche 12 (Responderanalyse). Die MID von -5 Punkten gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert. Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse). Die MID von -5 Punkten gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert. <u>Anhand des Work Productivity and Activity Impairment Over Time (WPAI-HCV) (Beeinträchtigung der Aktivitäten)</u> Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung

Studie	Operationalisierung
	Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 <u>Anhand des Work Productivity and Activity Impairment Over Time (WPAI-HCV)</u> <u>(Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität)</u>
	Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 <u>Anhand des HCVTSat (allgemeine Patientenzufriedenheit)</u>
	Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung <u>Anhand des HCVTSat (zusammengesetzter Index Score)</u>
	Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung
Abkürzungen: EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; HCVTSat: HCV Treatment Satisfaction; MID: Minimally Important Decrease; SF-36v2: ShortForm-36 - Version 2 Health Survey; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-HCV: Work Productivity and Activity Impairment HCV	

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MALACHITE-I	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
MALACHITE-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es erfolgt jeweils für beide Studien eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität über die verschiedenen Messinstrumente hinweg, da die Aspekte zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials für alle Messinstrumente in gleicher Weise gelten. Somit wird eine zusammenfassende Einschätzung als sinnvoll erachtet.

Der Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität HCVPRO besteht aus 16 Punkten mit fünf möglichen Antworten (1 - 5, 1 = immer, 5 = nie), die für die Ableitung des Gesamt-Scores jeweils von 0, 1, 2, 3 bis 4 kodiert werden. Der Gesamt-Score ist die Summe aller

16 Fragen und wird in einen Score zwischen 0 und 100 umgewandelt (Scalierter Score ist die Summe*100/64). Die Antworten der Patienten bei diesem selbst ausgefüllten Fragebogen werden zur Ableitung des Gesamt-Scores eingeschätzt. Der Gesamt-Score ist dabei positiv mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität korreliert [91].

Der EQ-5D enthält Fragen zur Beurteilung der Dimensionen Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen (Selbstversorgung), alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit), Schmerzen bzw. Beschwerden und Angst bzw. Depression. Zusätzlich schätzen die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer VAS von 0 - 100 (0: schlimmster denkbare Gesundheitszustand; 100: bester denkbare Gesundheitszustand) ein [88].

Der SF-36v2 enthält Fragen zur Beurteilung der acht Dimensionen Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden. Die Dimensionen ergeben sich als gewichtete Summen von Fragen innerhalb jeder Domäne. Die Domänen können zum körperlichen und mentalen Summencore zusammengefasst werden. Ein höherer Wert steht hierbei für einen besseren körperlichen bzw. mentalen Zustand [87].

Der WPAI-Fragebogen besteht aus sechs Fragen. Dabei wird unter anderem die Frage gestellt, wie viel Arbeitszeit wegen gesundheitlicher Probleme in den letzten sieben Tagen versäumt wurde oder die Frage, wie stark sich die gesundheitlichen Probleme auf die Fähigkeiten ausgewirkt haben, den normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen. Beim WPAI-HCV stehen höhere Zahlen für eine größere Beeinträchtigung und geringere Produktivität [96].

Der HCVTSat ist ein HCV-spezifischer Fragebogen zur Messung der Zufriedenheit mit der HCV-Therapie. Die Gesamtzufriedenheit wird unabhängig in einem Item bewertet. Zusätzlich gibt es neun individuelle Items, die drei verborgene Konstrukte beinhalten, um den Einfluss von Faktoren zu messen, die zur Behandlungszufriedenheit des Patienten beitragen. Die Antworten auf den HCVTSat werden durch zwei Scores zusammengefasst: Zum einen durch ein allgemeines Maß für die Patientenzufriedenheit (Werte von 1 - 10; 1 = nicht zufrieden; 10 = äußerst zufrieden), zum anderen durch einen zusammengesetzten Score bestehend aus dem Durchschnitt der neun Items (Werte von 1 - 5; 1 = gar nicht wichtig; 5 = äußerst wichtig) [94].

In den Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II waren die Endpunkterheber sowie die Patienten bei Erhebung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Designs für diese Studien in Hinblick auf den

Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingeschätzt, da es sich um einen subjektiv gemessenen Endpunkt handelt.

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.

4.3.1.3.3.1 HCVPRO

Tabelle 4-39: Ergebnisse zum HCVPRO aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie Zeitpunkt	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-I	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	83	80,6	83,7	3,1 (8,88)	40	81,7	69,3	-12,4 (20,07)	15,04 [10,02;20,06] <0,001
Post-Behandlungs- woche 12	81	81,0	86,2	5,2 (11,33)	40	81,7	81,8	0,2 (17,88)	4,41 [-0,42;9,24] 0,073
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-I	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	68	78,4	76	-2,4 (18,42)	32	77,3	65	-12,3 (16,13)	10,15 [2,75;17,55] 0,008
Post-Behandlungs- woche 12	68	78,4	82,2	3,8 (17,6)	33	77,7	77,4	-0,3 (14,65)	4,32 [-2,5;11,14] 0,212

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

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie Zeitpunkt	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-II	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	18	84,6	83,0	-1,6 (19,83)	6	77,1	53,6	-23,4 (18,83)	26,42 [8,69;44,16] 0,005
Post-Behandlungs- woche 12	18	84,6	89,6	4,9 (17,29)	7	77,2	69,6	-7,6 (19,98)	17,01 [1,84;32,18] 0,030
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, berechnet durch ein ANCOVA-Modell mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie									

Die Ergebnisse zum HCVPRO sind in Tabelle 4-39 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV eine mittlere Verbesserung der Lebensqualität anhand HCVPRO um 3,1 Punkte und bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV eine mittlere Verschlechterung um -12,4 Punkte zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 15,04 [10,02;20,06]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verbesserung um 5,2 Punkte bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV und keine wesentliche Veränderung bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV, der Behandlungsunterschied ist mit einem p-Wert von 0,073 statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 4,41 [-0,42;9,24]).

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV eine mittlere Verschlechterung um -2,4 Punkte und bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV eine mittlere Verschlechterung von -12,3 Punkten zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 10,15 [2,75;17,55]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verbesserung um 3,8 Punkte bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV und keine wesentliche Veränderung bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 4,32 [-2,5;11,14]).

Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II zeigte sich bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV eine mittlere Verschlechterung um -1,6 Punkte und bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV eine mittlere Verschlechterung von -23,4 Punkten zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 26,42 [8,69;44,16]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verbesserung um 4,9 Punkte bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV und eine mittlere Verschlechterung von -7,6 Punkten bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 17,01 [1,84;32,18]).

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse zum HCVPRO (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Relevante Teilpopulation		Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Studie	MID	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI], p-Wert	RR [95 %-KI], p-Wert	RD [95 %-KI], p-Wert
Zeitpunkt								
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose								
MALACHITE-I		OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
Behandlungswoche 12	-5,313	78	68 (87,18)	36	5 (13,89)	42,16 [13,29;133,75], <0,0001	6,28 [2,77;14,22], <0,0001	0,73 [0,60;0,87], <0,0001
Ende der Behandlung	-4,375	83	71 (85,54)	40	14 (35,00)	10,99 [4,50;26,82], <0,0001	2,44 [1,59;3,76], <0,0001	0,51 [0,34;0,67], <0,0001
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose								
MALACHITE-I		OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
Behandlungswoche 12	-5,313	66	44 (66,67)	30	7 (23,33)	6,57 [2,44;17,66], 0,0002	2,86 [1,46;5,59], 0,0022	0,43 [0,24;0,62], <0,0001
Ende der Behandlung	-4,375	68	43 (63,24)	32	12 (37,50)	2,87 [1,20;6,84], 0,0175	1,69 [1,04;2,73], 0,0338	0,26 [0,05;0,46], 0,0130

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

Relevante Teilpopulation		Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Studie Zeitpunkt	MID	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI], p-Wert	RR [95 %-KI], p-Wert	RD [95 %-KI], p-Wert
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose								
MALACHITE-II		OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
Behandlungswoche 12	-1,563	18	9 (50,0)	4	1 (25,0)	3,00 [0,26;34,57], 0,3784	2,00 [0,34;11,61], 0,4399	0,25 [-0,23;0,73], 0,3105
Ende der Behandlung	-6,250	18	12 (66,7)	6	1 (16,7)	10,00 [0,94;105,92], 0,0559	4,00 [0,65;24,66], 0,1352	0,50 [0,13;0,87], 0,0080

¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, die Effektmaße werden nicht-adjustiert angegeben

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Decrease; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Ergebnisse zu den Responderanalysen hinsichtlich des HCVPRO sind in Tabelle 4-40 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich in der Responderanalyse zum HCVPRO zu Behandlungswoche 12 unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV bei 87,2% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 13,9% der Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der Minimally Important Difference (MID) von -5,313, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 42,16 [13,29;133,75], RR [95%-KI]: 6,28 [2,77;14,22], RD [95%-KI]: 0,73 [0,60;0,87]). Zum Ende der Behandlung zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV bei 85,5% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 35,0% der Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -4,375, der Behandlungsunterschied ist statistisch ebenfalls signifikant (OR [95%-KI]: 10,99 [4,50;26,82], RR [95%-KI]: 2,44 [1,59;3,76], RD [95%-KI]: 0,51 [0,34;0,67]).

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich zu Behandlungswoche 12 unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 66,7% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 23,3% der Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -5,313, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 6,57 [2,44;17,66], RR [95%-KI]: 2,86 [1,46;5,59], RD [95%-KI]: 0,43 [0,24;0,62]). Zum Ende der Behandlung zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 63,2% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 37,5% der Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -4,375, der Behandlungsunterschied ist ebenfalls statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 2,87 [1,20;6,84], RR [95%-KI]: 1,69 [1,04;2,73], RD [95%-KI]: 0,26 [0,05;0,46]).

Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 50,0% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei einem Patienten (25,0%) keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -1,563 zur Behandlungswoche 12, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 3,00 [0,26;34,57], RR [95%-KI]: 2,00 [0,34;11,61], RD [95%-KI]: 0,25 [-0,23;0,73]). Zum Ende der Behandlung zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 66,7% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei einem Patienten (16,7%) keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -6,250, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant bei Betrachtung des OR und RR, das RD zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (OR [95%-KI]: 10,00 [0,94;105,92], RR [95%-KI]: 4,00 [0,65;24,66], RD [95%-KI]: 0,50 [0,13;0,87]).

4.3.1.3.3.2 EQ-5D VAS Score

Tabelle 4-41: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie Zeitpunkt	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-I	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	83	83,9	86,4	2,5 (11,39)	40	87,2	79,6	-7,6 (17,92)	8,31 [3,29;13,33] 0,001
Post-Behandlungs- woche 12	81	84,1	88,0	3,9 (12,21)	40	87,2	87,8	0,6 (11,02)	1,40 [-2,59;5,39] 0,488
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-I	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	69	80,4	82,5	2,1 (15,55)	32	80,3	75,8	-4,4 (16,20)	6,54 [0,37;12,71] 0,038
Post-Behandlungs- woche 12	69	80,4	85,8	5,3 (14,09)	33	80,2	81,1	0,8 (16,01)	4,58 [-1,47;10,62] 0,136

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

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie Zeitpunkt	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-II	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	18	81,5	80,8	-0,7 (11,66)	6	70,0	63,7	-6,3 (12,64)	7,91 [-4,43;20,26] 0,197
Post-Behandlungs- woche 12	18	81,5	86,1	4,6 (9,43)	6	70,0	84,0	14 (8,83)	-6,70 [-15,96;2,56] 0,147
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, berechnet durch ein ANCOVA-Modell mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie									

Die Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score sind in Tabelle 4-41 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV eine mittlere Verbesserung der Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score um 2,5 Punkte und bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV eine mittlere Verschlechterung um -7,6 Punkte zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 8,31 [3,29;13,33]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verbesserung um 3,9 Punkte bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV und keine wesentliche Veränderung bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 1,4 [-2,59;5,39]).

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV eine mittlere Verbesserung um 2,1 Punkte und bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV eine mittlere Verschlechterung von -4,4 Punkten zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 6,54 [0,37;12,71]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verbesserung um 5,3 Punkte bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV und keine wesentliche Veränderung bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 4,58 [-1,47;10,62]).

Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II zeigte sich bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV keine wesentliche Veränderung und bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV eine mittlere Verschlechterung um -6,3 Punkte zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 7,91 [-4,43;20,26]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verbesserung um 4,6 Punkte bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV und eine mittlere Verbesserung von 14 Punkten bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: -6,7 [-15,96;2,56]).

4.3.1.3.3 EQ-5D-5L Health Index Score

Tabelle 4-42: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie Zeitpunkt	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-I	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	83	0,89	0,91	0,02 (0,104)	40	0,89	0,84	-0,06 (0,159)	0,073 [0,03;0,12] <0,001
Post-Behandlungs- woche 12	81	0,89	0,92	0,03 (0,113)	40	0,89	0,92	0,03 (0,118)	0,000 [-0,04;0,04] 0,988
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-I	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	69	0,87	0,83	-0,05 (0,136)	32	0,87	0,81	-0,06 (0,119)	0,01 [-0,05;0,07] 0,725
Post-Behandlungs- woche 12	69	0,87	0,87	-0,01 (0,134)	33	0,87	0,86	-0,01 (0,117)	0,003 [-0,05;0,06] 0,925

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

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie Zeitpunkt	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-II	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	18	0,9	0,9	0,0 (0,11)	6	0,9	0,7	-0,1 (0,13)	0,13 [0,01;0,24] 0,034
Post-Behandlungs- woche 12	18	0,9	0,9	0,0 (0,13)	6	0,9	0,9	0,0 (0,08)	0,07 [-0,04;0,17] 0,191
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, berechnet durch ein ANCOVA-Modell mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie									

Die Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score sind in Tabelle 4-42 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV eine mittlere Verbesserung der Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Scores um 0,02 Punkte und bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV eine mittlere Verschlechterung um -0,06 Punkte zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,073 [0,03;0,12]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verbesserung um 0,03 Punkte bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV und TVR+peg-IFN/RBV, es ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: 0,000 [-0,04;0,04]).

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV eine mittlere Verschlechterung um -0,05 Punkte und bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV um -0,06 Punkte zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 0,01 [-0,05;0,07]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verschlechterung um -0,01 Punkte bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV und TVR+peg-IFN/RBV, es ergab sich nahezu kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: 0,003 [-0,05;0,06]).

Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II zeigte sich bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV kein Unterschied zwischen Baseline und Ende der Behandlung, bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV ergab sich eine mittlere Verschlechterung um -0,1 Punkte zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,13 [0,01;0,24]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich keine Veränderung bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV und TVR+peg-IFN/RBV, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 0,07 [-0,04;0,17]).

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Relevante Teilpopulation		Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Studie	MID	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Zeitpunkt								
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose								
MALACHITE-I		OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
Behandlungswoche 12	-0,021	78	66 (84,62)	36	9 (25,00)	16,50 [6,23;43,67], <0,0001	3,38 [1,91;6,01], <0,0001	0,60 [0,43;0,76], <0,0001
Ende der Behandlung	-0,023	83	69 (83,13)	40	18 (45,00)	6,02 [2,58;14,06], <0,0001	1,85 [1,29;2,64], 0,0007	0,38 [0,21;0,56], <0,0001
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose								
MALACHITE-I		OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
Behandlungswoche 12	-0,021	66	33 (50,00)	30	6 (20,00)	4,00 [1,45;11,05], 0,0075	2,50 [1,17;5,32], 0,0174	0,30 [0,11;0,49], 0,0017
Ende der Behandlung	-0,023	69	34 (49,28)	32	12 (37,5)	1,62 [0,69;3,82], 0,2706	1,31 [0,79;2,18], 0,2914	0,12 [-0,09;0,32], 0,2604

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

Relevante Teilpopulation		Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Studie	MID	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Zeitpunkt								
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose								
MALACHITE-II		OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
Behandlungswoche 12	0,000	18	5 (27,8)	4	0 (0,0)	3,67 [0,17; 80,21], 0,4092	2,89 [0,19;44,04] 0,4441	0,28 [-0,05;0,61] 0,1018
Ende der Behandlung	0,000	18	5 (27,8)	6	0 (0,0)	5,30 [0,25;111,00] 0,2829	4,05 [0,26;64,18] 0,3208	0,28 [0,00;0,56] 0,0512

¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, die Effektmaße werden nicht-adjustiert angegeben

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Decrease; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Ergebnisse zu den Responderanalysen hinsichtlich des EQ-5D-5L Health Index Score sind in Tabelle 4-43 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich in der Responderanalyse zum EQ-5D-5L Health Index Score zu Behandlungswoche 12 unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV bei 84,6% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 25,0% der Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -0,021, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 16,50 [6,23;43,67], RR [95%-KI]: 3,38 [1,91;6,01], RD [95%-KI]: 0,60 [0,43;0,76]). Zum Ende der Behandlung zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV bei 83,1% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 45,0% der Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -0,023, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 6,02 [2,58;14,06], RR [95%-KI]: 1,85 [1,29;2,64], RD [95%-KI]: 0,83 [0,21;0,56]).

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich zu Behandlungswoche 12 unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 50,0% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 20,0% der Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -0,021, der Behandlungsunterschied ist hier statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 4,00 [1,45;11,05], RR [95%-KI]: 2,50 [1,17;5,32], RD [95%-KI]: 0,03 [0,11;0,49]). Zum Ende der Behandlung zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 49,3% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 37,5% der Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -0,023, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 1,62 [0,69;3,82], RR [95%-KI]: 1,31 [0,79;2,18], RD [95%-KI]: 0,12 [-0,09;0,32]).

Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 27,8% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei keinem Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von 0,000 zu Behandlungswoche 12, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 3,67 [0,17;80,21], RR [95%-KI]: 2,89 [0,19;44,04], RD [95%-KI]: 0,28 [-0,05;0,61]). Zum Ende der Behandlung zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ebenfalls bei 27,8% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei keinem Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von 0,000, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 5,30 [0,25;111,00], RR [95%-KI]: 4,05 [0,26;64,18], RD [95%-KI]: 0,28 [0,00;0,56]).

4.3.1.3.3.4 SF-36v2 (körperlicher Summenscore)

Tabelle 4-44: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie Zeitpunkt	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-I	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	83	50,5	52,7	2,2 (4,34)	40	51,3	45,9	-5,5 (11,46)	6,86 [4,36;9,37] <0,001
Post-Behandlungs- woche 12	81	50,7	53,2	2,5 (5,68)	40	51,3	52,4	1,0 (8,42)	0,95 [-1,38;3,27] 0,421
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-I	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	69	49	49,5	0,5 (8,63)	32	49,6	44,1	-5,5 (8,26)	6,08 [2,72;9,44] <0,001
Post-Behandlungs- woche 12	69	49	52,1	3,1 (8,72)	33	49,7	50,4	0,7 (7,55)	2,27 [-1,06;5,60] 0,179

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

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie Zeitpunkt	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-II	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	19	52,2	51,5	-0,7 (7,61)	6	52,8	47,1	-5,7 (5,43)	4,86 [-2,07;11,79] 0,160
Post-Behandlungs- woche 12	19	52,2	55,3	3,1 (3,47)	7	51,1	49,9	-1,2 (5,34)	4,57 [1,17;7,98] 0,011
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, berechnet durch ein ANCOVA-Modell mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie									

Die Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) sind in Tabelle 4-44 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV eine mittlere Verbesserung der Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) um 2,2 Punkte und bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV eine mittlere Verschlechterung um -5,5 Punkte zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 6,86 [4,36;9,37]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verbesserung um 2,5 Punkte bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV und um 1,0 Punkte unter TVR+peg-IFN/RBV, der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 0,95 [-1,38;3,27]).

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV eine mittlere Verbesserung um 0,5 Punkte und bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV eine mittlere Verschlechterung von -5,5 Punkten zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 6,08 [2,72;9,44]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verbesserung um 3,1 Punkte bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV und um 0,7 Punkte bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 2,27 [-1,06;5,60]).

Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II zeigte sich bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV eine mittlere Verschlechterung von -0,7 Punkten, bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV ergab sich eine mittlere Verschlechterung um -5,7 Punkte zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 4,86 [-2,07;11,79]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verbesserung um 3,1 Punkte bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV und eine mittlere Verschlechterung von -1,2 Punkten bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 4,57 [1,17;7,98]).

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore - Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Relevante Teilpopulation		Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Studie	MID	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Zeitpunkt								
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose								
MALACHITE-I		OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
Behandlungswoche 12	-5	78	74 (94,87)	36	11 (30,56)	42,05 [12,28;143,98], <0,0001	3,10 [1,89;5,09], <0,0001	0,64 [0,48;0,80], <0,0001
Ende der Behandlung	-5	83	79 (95,18)	40	18 (45,00)	24,14 [7,40;78,71], <0,0001	2,12 [1,50;2,99], <0,0001	0,50 [0,34;0,66], <0,0001
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose								
MALACHITE-I		OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
Behandlungswoche 12	-5	66	51 (77,27)	30	8 (26,67)	9,35 [3,46;25,24], <0,0001	2,90 [1,58;5,32], 0,0006	0,51 [0,32;0,69], <0,0001
Ende der Behandlung	-5	69	53 (76,81)	32	19 (59,38)	2,27 [0,92;5,58], 0,0748	1,29 [0,94;1,77], 0,1086	0,17 [-0,02;0,37], 0,0830

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

Relevante Teilpopulation		Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Studie	MID	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Zeitpunkt								
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose								
MALACHITE-II		OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
Behandlungswoche 12	-5	19	16 (84,2)	4	0 (0,0)	42,43 [1,83;981,41], 0,0194	8,25 [0,59;115,30], 0,1168	0,84 [0,53;1,15], <0,0001
Ende der Behandlung	-5	19	16 (84,2)	6	3 (50,0)	5,33 [0,71;40,22], 0,1044	1,68 [0,74;3,84], 0,2147	0,34 [-0,09;0,77], 0,1210

¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, die Effektmaße werden nicht-adjustiert angegeben

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Decrease; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Ergebnisse zu den Responderanalysen hinsichtlich des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) sind in Tabelle 4-45 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich in der Responderanalyse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zu Behandlungswoche 12 unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV bei 94,9% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 30,6% der Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -5, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 42,05 [12,28;143,98], RR [95%-KI]: 3,10 [1,89;5,09], RD [95%-KI]: 0,64 [0,43;0,80]). Zum Ende der Behandlung zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV bei 95,2% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 45,0% der Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -5, der Behandlungsunterschied ist statistisch ebenfalls signifikant (OR [95%-KI]: 24,14 [7,40;78,71], RR [95%-KI]: 2,12 [1,50;2,99], RD [95%-KI]: 0,50 [0,34;0,66]).

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich zu Behandlungswoche 12 unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 77,3% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 26,7% der Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -5, der Behandlungsunterschied ist hier statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 9,35 [3,46;25,24], RR [95%-KI]: 2,90 [1,58;5,32], RD [95%-KI]: 0,51 [0,32;0,69]). Zum Ende der Behandlung zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 76,8% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 59,4% der Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -5, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 2,27 [0,92;5,58], RR [95%-KI]: 1,29 [0,94;1,77], RD [95%-KI]: 0,17 [-0,02;0,37]).

Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 84,2% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei keinem Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -5 zu Behandlungswoche 12, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei Betrachtung des OR und RD, RR zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR [95%-KI]: 42,43 [1,83;981,41], RR [95%-KI]: 8,25 [0,59;115,30], RD [95%-KI]: 0,84 [0,53;1,15]). Zum Ende der Behandlung zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ebenfalls bei 84,2% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 50,0% der Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -5, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 5,33 [0,71;40,22], RR [95%-KI]: 1,68 [0,74;3,84], RD [95%-KI]: 0,34 [-0,09;0,77]).

4.3.1.3.3.5 SF-36v2 (mentaler Summenscore)

Tabelle 4-46: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie Zeitpunkt	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-I	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	83	51,2	51,1	-0,1 (7,73)	40	52,6	46,1	-6,4 (11,78)	5,28 [2,01;8,54] 0,002
Post-Behandlungs- woche 12	81	51,3	52,7	1,4 (8,13)	40	52,6	52,2	-0,3 (10,28)	1,03 [-1,86;3,93] 0,481
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-I	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	69	51,5	47,3	-4,2 (10,59)	32	50,2	44,4	-5,8 (12,18)	2,13 [-2,39;6,65] 0,351
Post-Behandlungs- woche 12	69	51,5	50,4	-1,1 (12,02)	33	50,2	48,1	-2,1 (10,1)	1,64 [-2,92;6,20] 0,477

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

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie Zeitpunkt	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-II	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	19	54,6	51,0	-3,6 (9,86)	6	49,5	33,9	-15,6 (16,08)	15,29 [3,91;26,67] 0,011
Post-Behandlungs- woche 12	19	54,6	52,8	-1,8 (9,21)	7	49,3	47,7	-1,6 (7,33)	2,43 [-5,88;10,74] 0,551
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie									

Die Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) sind in Tabelle 4-46 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV keine wesentliche Veränderung hinsichtlich der Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) und bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV eine mittlere Verschlechterung um -6,4 Punkte zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 5,28 [2,01;8,54]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verbesserung um 1,4 Punkte bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV und keine wesentliche Veränderung bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV, der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 1,03 [-1,86;3,93]).

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV eine mittlere Verschlechterung um -4,2 Punkte und bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV eine mittlere Verschlechterung um -5,8 Punkte zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 2,13 [-2,39;6,65]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verschlechterung um -1,1 Punkte bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV und um -2,1 Punkte bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 1,64 [-2,92;6,20]).

Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II zeigte sich bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV eine mittlere Verschlechterung von -3,6 Punkten, bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV ergab sich eine mittlere Verschlechterung um -15,6 Punkte zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 15,29 [3,91;26,67]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verschlechterung um -1,8 Punkte bei den Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV und eine mittlere Verschlechterung von -1,6 Punkten bei den Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 2,43 [-5,88;10,74]).

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore - Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Relevante Teilpopulation		Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Studie	MID	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Zeitpunkt								
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose								
MALACHITE-I		OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
Behandlungswoche 12	-5	78	63 (80,77)	36	9 (25,00)	12,60 [4,92;32,30], <0,0001	3,23 [1,82;5,75], <0,0001	0,56 [0,39;0,72], <0,0001
Ende der Behandlung	-5	83	67 (80,72)	40	17 (42,50)	5,67 [2,47;13,00], <0,0001	1,90 [1,30;2,76], 0,0008	0,38 [0,21;0,56], <0,0001
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose								
MALACHITE-I		OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
Behandlungswoche 12	-5	66	44 (66,67)	30	10 (33,33)	4,00 [1,60;9,99], 0,0030	2,00 [1,17;3,41], 0,0110	0,33 [0,13;0,54], 0,0013
Ende der Behandlung	-5	69	44 (63,77)	32	15 (46,88)	1,99 [0,85;4,67], 0,1115	1,36 [0,90;2,05], 0,1407	0,17 [-0,04;0,38], 0,1093

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

Relevante Teilpopulation		Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Studie	MID	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Zeitpunkt								
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose								
MALACHITE-II		OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
Behandlungswoche 12	-5	19	10 (52,6)	4	1 (25,0)	3,33 [0,29;38,08], 0,3326	2,11 [0,37;12,12], 0,4045	0,28 [-0,20;0,76], 0,2593
Ende der Behandlung	-5	19	10 (52,6)	6	2 (33,3)	2,22 [0,33;15,18], 0,4154	1,58 [0,47;5,29], 0,4591	0,19 [-0,25;0,63], 0,3889
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, die Effektmaße werden nicht-adjustiert angegeben Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Decrease; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie								

Die Ergebnisse zu den Responderanalysen hinsichtlich des SF-36v2 (mentaler Summenscore) sind in Tabelle 4-47 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich bei der Responderanalyse hinsichtlich SF-36v2 (mentaler Summenscore) zu Behandlungswoche 12 unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV bei 80,8% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 25,0% der Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -5, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 12,60 [4,92;32,30], RR [95%-KI]: 3,23 [1,82;5,75], RD [95%-KI]: 0,56 [0,39;0,72]). Zum Ende der Behandlung zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV bei 80,7% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 42,5% der Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -5, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 5,67 [2,47;13,00], RR [95%-KI]: 1,90 [1,30;2,76], RD [95%-KI]: 0,38 [0,21;0,56]).

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich zu Behandlungswoche 12 unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 66,7% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 33,3% der Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -5, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 4,00 [1,60;9,99], RR [95%-KI]: 2,00 [1,17;3,41], RD [95%-KI]: 0,33 [0,13;0,54]). Zum Ende der Behandlung zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 63,8% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 46,9% der Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -5, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 1,99 [0,85;4,67], RR [95%-KI]: 1,36 [0,90;2,05], RD [95%-KI]: 0,17 [-0,04;0,38]).

Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 52,6% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei einem Patienten (25,0%) keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -5 zu Behandlungswoche 12, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 3,33 [0,29;38,08], RR [95%-KI]: 2,11 [0,37;12,12], RD [95%-KI]: 0,28 [-0,20;0,76]). Zum Ende der Behandlung zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ebenfalls bei 52,6% der Patienten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 33,3% der Patienten keine Verschlechterung größer oder gleich der MID von -5, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 2,22 [0,33;15,18], RR [95%-KI]: 1,58 [0,47;5,29], RD [95%-KI]: 0,19 [-0,25;0,63]).

4.3.1.3.3.6 WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Aktivitäten)

Tabelle 4-48: Ergebnisse zum WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Aktivitäten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie Zeitpunkt	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-I	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	82	11,3	16,2	4,9 (19,52)	40	9,3	31,0	21,8 (28,99)	-14,81 [-23,34;-6,28] <0,001
Post-Behandlungs- woche 12	79	10,9	9,9	-1,0 (20,98)	40	9,3	12,8	3,5 (15,11)	-3,35 [-9,85;3,14] 0,308
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-I	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	68	11,8	20,4	8,7 (27,64)	32	13,4	38,8	25,3 (31,93)	-17,76 [-28,97;-6,55] 0,002
Post-Behandlungs- woche 12	68	11,8	10,9	-0,9 (28,48)	32	13,4	16,9	3,4 (22,80)	-5,4 [-15,4;4,59] 0,286

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

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie Zeitpunkt	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-II	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	18	11,7	12,2	0,6 (17,65)	6	3,3	41,7	38,3 (36,01)	-33,46 [-55,99;-10,93] 0,006
Post-Behandlungs- woche 12	18	11,7	12,8	1,1 (26,10)	7	4,3	10,0	5,7 (7,87)	-0,63 [-21,35;20,09] 0,950
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, berechnet durch ein ANCOVA-Modell mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie									

Die Ergebnisse zum WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Aktivitäten) sind in Tabelle 4-48 dargestellt. Beim WPAI-HCV stehen höhere Zahlen für eine größere Beeinträchtigung und geringere Produktivität.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV eine mittlere Verschlechterung der Lebensqualität anhand des WPAI (Beeinträchtigung der Aktivitäten) um 4,9 Punkte und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV eine mittlere Verschlechterung um 21,8 Punkte zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -14,81 [-23,34;-6,28]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verbesserung um -1,0 Punkte unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und eine mittlere Verschlechterung um 3,5 Punkte unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV, der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: -3,35 [-9,85;3,14]).

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV eine mittlere Verschlechterung um 8,7 Punkte und bei den Patienten unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV eine mittlere Verschlechterung um 25,3 Punkte zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -17,76 [-28,97;-6,55]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verbesserung um -0,9 Punkte unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV und eine mittlere Verschlechterung um 3,4 Punkte unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: -5,4 [-15,4;4,59]).

Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV eine mittlere Verschlechterung um 0,6 Punkte, unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV ergab sich eine mittlere Verschlechterung um 38,3 Punkte zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -33,46 [-55,99;-10,93]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verschlechterung um 1,1 Punkte unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV und eine mittlere Verschlechterung um 5,7 Punkte unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: -0,63 [-21,35;20,09]).

4.3.1.3.3.7 WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität)

Tabelle 4-49: Ergebnisse zum WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie Zeitpunkt	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-I	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	45	8,1	8,8	0,7 (14,81)	26	5,6	24,3	18,7 (28,57)	-15,97 [-25,89;-6,05] 0,002
Post-Behandlungs- woche 12	40	9,1	10,1	1,0 (22,31)	27	5,4	12,0	6,5 (25,72)	-2,00 [-13,13;9,12] 0,720
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-I	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	34	6,2	23	16,8 (31,75)	15	6,4	27,4	20,9 (35,72)	-4,72 [-25,81;16,36] 0,654
Post-Behandlungs- woche 12	28	6,8	7,1	0,4 (12,90)	13	4,4	10,8	6,4 (19,03)	-4,75 [-15,56;6,06] 0,379

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

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie Zeitpunkt	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose									
MALACHITE-II	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
Ende der Behandlung	12	10,8	14,1	3,3 (23,71)	3	6,7	23,8	17,2 (33,08)	-11,37 [-43,94;21,20] 0,462
Post-Behandlungs- woche 12	9	10,0	1,1	-8,9 (23,15)	4	22,1	7,5	-14,6 (24,35)	-5,20 [-12,66;2,27] 0,152
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, berechnet durch ein ANCOVA-Modell mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie									

Die Ergebnisse zum WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität) sind in Tabelle 4-49 dargestellt. Beim WPAI-HCV stehen höhere Zahlen für eine größere Beeinträchtigung und geringere Produktivität.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV eine mittlere Verschlechterung der Lebensqualität anhand des WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität) um 0,7 Punkte und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV eine mittlere Verschlechterung um 18,7 Punkte zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -15,97 [-25,89;-6,05]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verschlechterung um 1,0 Punkte unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und eine mittlere Verschlechterung um 6,5 Punkte unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV, der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: -2,00 [-13,13;9,12]).

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV eine mittlere Verschlechterung um 16,8 Punkte und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV eine mittlere Verschlechterung um 20,9 Punkte zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: -4,72 [-25,81;16,36]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verschlechterung um 0,4 Punkte unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV und eine mittlere Verschlechterung um 6,4 Punkte unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: -4,75 [-15,56;6,06]).

Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV eine mittlere Verschlechterung um 3,3 Punkte, unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV ergab sich eine mittlere Verschlechterung um 17,2 Punkte zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: -11,37 [-43,94;21,20]). Zu Post-Behandlungswoche 12 zeigte sich eine mittlere Verbesserung um -8,9 Punkte unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV und eine mittlere Verbesserung um -14,6 Punkte unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: -5,20 [-12,66;2,27]).

4.3.1.3.3.8 HCVTSat (allgemeine Patientenzufriedenheit)

Tabelle 4-50: Ergebnisse zum HCVTSat (allgemeine Patientenzufriedenheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie Zeitpunkt	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI], p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose					
MALACHITE-I	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
Ende der Behandlung	78	9,7 (0,63)	34	8,3 (2,29)	1,40 [0,62;2,18], 0,0005
Ende der Post-Behandlungs- wochen	82	9,7 (0,75)	41	8,3 (2,41)	1,40 [0,64;2,16], 0,0003
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
MALACHITE-I	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
Ende der Behandlung	66	9,5 (1,43)	29	7,9 (2,63)	1,60 [0,58;2,62], 0,0021
Ende der Post-Behandlungs- wochen	69	9,6 (1,43)	32	8,1 (2,97)	1,50 [0,42;2,58], 0,0066
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
MALACHITE-II	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
Ende der Behandlung	19	9,4 (1,26)	5	6,2 (3,96)	3,20 [-0,32;6,72], 0,0745
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

Die Ergebnisse zum HCVTSat (allgemeine Patientenzufriedenheit) sind in Tabelle 4-50 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV ein Score von im Mittel 9,7 Punkten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV ein Score von im Mittel

8,3 Punkten zum Ende der Behandlung und zum Ende der Post-Behandlungswochen, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 1,40 [0,62;2,18] bzw. 1,40 [0,64;2,16]).

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ein Score von im Mittel 9,5 Punkten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV ein Score von im Mittel 7,9 Punkten zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 1,60 [0,58;2,62]). Zum Ende der Post-Behandlungswochen zeigte sich ein Score von im Mittel 9,6 Punkten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV und ein Score von im Mittel 8,1 Punkten unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV, der Unterschied ist auch hier statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 1,50 [0,42;2,58]).

Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ein Score von im Mittel 9,4 Punkten, unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV ergab sich ein Score von im Mittel 6,2 Punkten zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist mit einem p-Wert von 0,0745 statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 3,20 [-0,32;6,72]).

4.3.1.3.3.9 HCVTSat (zusammengesetzter Index Score)

Tabelle 4-51: Ergebnisse zum HCVTSat (zusammengesetzter Index Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI], p-Wert
Studie Zeitpunkt					
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose					
MALACHITE-I	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
Ende der Behandlung	78	4,0 (0,93)	34	3,6 (0,93)	0,40 [0,03;0,77], 0,0364
Ende der Post-Behandlungswochen	82	4,1 (0,91)	41	3,8 (1,06)	0,30 [-0,08;0,68], 0,1214

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie Zeitpunkt	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI], p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
MALACHITE-I	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
Ende der Behandlung	66	3,7 (0,83)	26	3,3 (0,86)	0,40 [0,01;0,79], 0,0425
Ende der Post-Behandlungs- wochen	69	4,0 (0,71)	33	3,5 (0,85)	0,50 [0,17;0,83], 0,0034
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
MALACHITE-II	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
Ende der Behandlung	19	3,4 (0,74)	6	3,0 (0,58)	0,40 [-0,17;0,97], 0,1698
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

Die Ergebnisse zum HCVTSat (zusammengesetzter Index Score) sind in Tabelle 4-51 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV ein Score von im Mittel 4,0 Punkten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV ein Score von im Mittel 3,6 Punkten zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,40 [0,03;0,77]). Zum Ende der Post-Behandlungswochen zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV ein Score von im Mittel 4,1 Punkten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV ein Score von im Mittel 3,8 Punkten, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 0,30 [-0,08;0,68]).

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ein Score von im Mittel 3,7 Punkten und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV ein Score von im Mittel 3,3 Punkten zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,40 [0,01;0,79]). Zum Ende der Post-Behandlungswochen zeigte sich ein Score von im Mittel 4,0 Punkten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV und ein

Score von im Mittel 3,5 Punkten unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV, der Unterschied ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,50 [0,17;0,83]).

Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II zeigte sich unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ein Score von im Mittel 3,4 Punkten, unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV ergab sich ein Score von im Mittel 3,0 Punkten zum Ende der Behandlung, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 0,40 [-0,17;0,97]).

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.

Da die hier dargestellten Studien verschiedene Patientenpopulationen umfassen, kann keine Meta-Analyse vorgenommen werden.

4.3.1.3.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
MALACHITE-I	- Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation - Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation - Anzahl/Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen hat - UE von speziellem Interesse wurden mittels Abfragen von Gruppierungen von MedDRA-PT und anhand standardisierter MedDRA-Abfragen (SMQ) sowie individueller (company) MedDRA-Abfragen (CMQ) spezifiziert. Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet: - Anämie-bedingte Ereignisse [Gruppierung aus SMQ "Haematopoietic erythropenia" (broad search) plus folgende PT: Haemolytic Anaemia, Coombs negative haemolytic anaemia, Coombs positive haemolytic anaemia] - Hautausschläge (Rash) [CMQ "Drug induced rash" (MedDRA Version 16.0.2 oder nachfolgende)] - schwere Hautreaktionen [SMQ "Severe cutaneous adverse reactions" (narrow search)] - Bilirubin-bedingte Ereignisse [SMQ "Cholestasis and jaundice of hepatic origin" (broad search)] - Leber-bezogene Ereignisse [SMQ "Drug-related hepatic disorders – severe events only" (broad search)]

Studie	Operationalisierung
	○ Neutropenie [CMQ "Hematological Toxicity – Neutropenia"] ○ Thrombozytopenie [SMQ "Haematopoietic thrombocytopenia" (broad search)] ○ psychiatrische Erkrankungen (Demenz; Depression und Selbstmord/Selbstverstümmelung; Drogenmissbrauch, -abhängigkeit und -entzug; Feindseligkeit/Aggression; Psychose und psychotische Störungen) [SMQ der nachfolgenden Begriffe (broad search) "Dementia," "Depression and suicide/self-injury," "Drug abuse, dependence, and withdrawal," "Hostility/aggression," and "Psychosis and psychotic disorders."]
MALACHITE-II	• Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen hat • UE von speziellem Interesse wurden mittels Abfragen von Gruppierungen von MedDRA-PT und anhand standardisierter MedDRA-Abfragen (SMQ) sowie individueller (company) MedDRA-Abfragen (CMQ) spezifiziert. Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet: ○ Anämie-bedingte Ereignisse [Gruppierung aus SMQ "Haematopoietic erythropenia" (broad search) plus folgende PT: Haemolytic Anaemia, Coombs negative haemolytic anaemia, Coombs positive haemolytic anaemia] ○ Hautausschläge (Rash) [CMQ "Drug induced rash" (MedDRA Version 16.0.2 oder nachfolgende)] ○ schwere Hautreaktionen [SMQ "Severe cutaneous adverse reactions" (narrow search)] ○ Bilirubin-bedingte Ereignisse [SMQ "Cholestasis and jaundice of hepatic origin" (broad search)] ○ Leber-bezogene Ereignisse [SMQ "Drug-related hepatic disorders – severe events only" (broad search)] ○ Neutropenie [CMQ "Hematological Toxicity – Neutropenia"] ○ Thrombozytopenie [SMQ "Haematopoietic thrombocytopenia" (broad search)] ○ psychiatrische Erkrankungen (Demenz; Depression und Selbstmord/Selbstverstümmelung; Drogenmissbrauch, -abhängigkeit und -entzug; Feindseligkeit/Aggression; Psychose und psychotische Störungen) [SMQ der nachfolgenden Begriffe (broad search) "Dementia," "Depression and suicide/self-injury," "Drug abuse, dependence, and withdrawal," "Hostility/aggression," and "Psychosis and psychotic disorders."]
Abkürzungen: CMQ: individuelle MedDRA-Abfrage; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SUE: schweres unerwünschtes Ereignis; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse 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
MALACHITE-I	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch ^{a)}
MALACHITE-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch ^{a)}
a) Das hohe Verzerrungspotenzial aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern in den Studienarmen wird im Rahmen von Sensitivitätsanalysen diskutiert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung der UE gemäß GCP Standards erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für alle UE. Da aufgrund der klaren Definitionen zu diesen Endpunkten von einer objektivierbaren Komponente auszugehen ist, wird für die Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auf Studienebene als niedrig eingeschätzt.

Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren bei Erhebung des Endpunkts UE nicht verblindet. Im Rahmen der UE wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Insbesondere hinsichtlich der SUE und der Studienabbrüche aufgrund UE erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die UE werden bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Durch die kürzere Behandlungsdauer im OBV/PTV/r+DSV-beziehungsweise OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm ergibt sich daraus eine kürzere Beobachtungszeit für Patienten in diesen Armen. Dadurch könnten die Ergebnisse zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels verzerrt sein. Diese mögliche Verzerrung wird im Rahmen von Sensitivitätsanalysen im folgenden Ergebnisteil diskutiert. Dazu werden zusätzlich zu den primär betrachteten naiven Raten, die auf unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in beiden Studienarmen basieren, auch die Raten an UE innerhalb des Zeitraums der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sowie die Inzidenzdichten dargestellt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt UE aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungs- und damit Beobachtungsdauern für UE in den Studienarmen als hoch eingeschätzt.

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.

4.3.1.3.4.1 Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-54: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	41 (49,4)	41	40 (97,6)	0,02 [0,00;0,19] 0,0003	0,51 [0,41;0,63] <0,0001	-0,48 [-0,60;-0,36] <0,0001
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	61 (88,4)	34	34 (100,0)	0,10 [0,01;1,87] 0,1252	0,89 [0,81;0,98] 0,0185	-0,12 [-0,20;-0,03] 0,0083
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	16 (84,2)	7	7 (100,0)	0,31 [0,01;6,88] 0,4623	0,85 [0,70;1,02] 0,0836	-0,16 [-0,39;0,08] 0,1904
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose lag die Rate der Patienten mit mindestens einem UE unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV bei 49,4%, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 97,6%. Dieser Effekt ist statistisch signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 0,02 [0,00;0,19], RR [95%-KI]: 0,51 [0,41;0,63], RD [95%-KI]: -0,48 [-0,60;-0,36]).

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose lag die Rate der Patienten mit mindestens einem UE unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 88,4%, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 100,0%. Das OR zeigt einen statistisch nicht signifikanten Effekt an (OR [95%-KI]: 0,10 [0,01;1,87]), RR und RD zeigen einen statistisch signifikanten Effekt an (RR [95%-KI]: 0,89 [0,81;0,98], RD [95%-KI]: -0,12 [-0,20;-0,03]).

In der Studie MALACHITE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose lag die Rate der Patienten mit mindestens einem UE unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 84,2%, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 100,0%. OR, RR, und RD zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (OR [95%-KI]: 0,31 [0,01;6,88], RR [95%-KI]: 0,88 [0,67;1,15], RD [95%-KI]: -0,16 [-0,39;0,08]).

Eine mögliche Verzerrung dieser Ergebnisse aufgrund der längeren Beobachtungszeit im TVR+peg-IFN/RBV-Arm wird im Folgenden anhand von Sensitivitätsanalysen diskutiert. Dazu werden für beide Behandlungsarme die Raten der UE für den Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sowie die entsprechenden Inzidenzdichten dargestellt (Rate der Patienten mit Ereignissen pro 100 PJ, bezogen auf die kumulierte Zeit bis zum Ereignis).

Tabelle 4-55: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	41 (49,4)	41	40 (97,6)	0,02 [0,00;0,19] 0,0003	0,51 [0,41;0,63] <0,0001	-0,48 [-0,60;-0,36] <0,0001

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	61 (88,4)	34	34 (100,0)	0,10 [0,01;1,87] 0,1252	0,89 [0,81;0,98] 0,0185	-0,12 [-0,20;-0,03] 0,0083
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	16 (84,2)	7	7 (100,0)	0,31 [0,01;6,88] 0,4623	0,85 [0,70;1,02] 0,0836	-0,16 [-0,39;0,08] 0,1904
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

In der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b- und HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose sowie in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten unterscheiden sich die naiven Raten mit längerer Beobachtungszeit im TVR+peg-IFN/RBV-Arm und die Raten nach gleicher Beobachtungsdauer (12 Wochen) hinsichtlich der Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem UE nicht. Für alle Patienten trat also das erste UE innerhalb der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Dies relativiert das ursprünglich als hoch eingeschätzte Verzerrungspotenzial aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern und unterstützt die Bedeutung des Vorteiles gegenüber der zVT.

Tabelle 4-56: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie	n (PJ)	n/100 PJ	n (PJ)	n/100 PJ	IDV [95%-KI], p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-I	41 (15,7)	261,8	40 (1,3)	2.967,5	0,09 [0,06;0,14], <0,0001
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-I	61 (4,1)	1.499,3	34 (0,6)	6.024,3	0,25 [0,16;0,38], <0,0001
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-II	16 (1,1)	1.414,0	7 (0,0)	55.500,0	0,03 [0,01;0,06], <0,0001
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PJ: Patientenjahre (kumulierte Zeit bis zum Ereignis); PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose ergab sich hinsichtlich der Rate der Patienten mit mindestens einem UE im OBV/PTV/r+DSV-Arm eine Inzidenzdichte von 261,8 Ereignissen pro 100 PJ und im TVR+peg-IFN/RBV-Arm eine Inzidenzdichte von 2.967,5 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV ist statistisch signifikant zugunsten von OBV/PTV/r+DSV (IDV [95%-KI]: 0,09 [0,06;0,14]).

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ergab sich hinsichtlich der Rate der Patienten mit mindestens einem UE im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm eine Inzidenzdichte von 1.499,3 Ereignissen pro 100 PJ und im TVR+peg-IFN/RBV-Arm eine Inzidenzdichte von 6.024,3 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV ist auch hier statistisch signifikant zugunsten von OBV/PTV/r+DSV +RBV (IDV [95%-KI]: 0,25 [0,16;0,38]).

In der Studie MALACHITE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ergab sich hinsichtlich der Rate der Patienten mit mindestens einem UE im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm eine Inzidenzdichte von 1.414,0 Ereignissen pro 100 PJ und im TVR+peg-IFN/RBV-Arm eine Inzidenzdichte von 55.500,0 Ereignissen pro 100 PJ. Das

IDV ist auch hier statistisch signifikant zugunsten von OBV/PTV/r+DSV +RBV (IDV [95%-KI]: 0,03 [0,01;0,06]).

Die Betrachtung der kumulierten Zeit bis zum Ereignis, die als Basis der Inzidenzdichten verwendet wurde, gibt zusätzlich einen Hinweis auf den zeitlichen Aspekt des Auftretens der UE (auch unter Berücksichtigung des 2:1 Verhältnisses bei der Randomisierung). UE treten demnach in der Regel nicht nur häufiger im Vergleichsarm auf sondern auch früher.

Die für die Analyse der UE dargestellten Sensitivitätsanalysen demonstrieren die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse und zeigen, dass der Vorteil von OBV/PTV/r+DSV ±RBV gegenüber TVR+peg-IFN/RBV hinsichtlich der Vermeidung der UE nicht durch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen verzerrt ist.

4.3.1.3.4.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-57: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	6 (14,6)	0,03 [0,00;0,60] 0,0209	0,04 [0,00;0,67] 0,0252	-0,15 [-0,26;-0,04] 0,0095
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	3 (8,8)	0,06 [0,00;1,29] 0,0730	0,07 [0,00;1,34] 0,0780	-0,09 [-0,19;0,01] 0,0879

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose trat unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV kein SUE auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV lag die SUE-Rate bei 14,6%. Dieser Effekt ist statistisch signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 0,03 [0,00;0,60], RR [95%-KI]: 0,04 [0,00;0,67], RD [95%-KI]: -0,15 [-0,26;-0,04]).

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose trat unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV kein SUE auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV lag die SUE-Rate bei 8,8%. Dieser Effekt ist statistisch nicht signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 0,06 [0,00;1,29], RR [95%-KI]: 0,07 [0,00;1,34], RD [95%-KI]: -0,09 [-0,19;0,01]).

In der Studie MALACHITE-II trat bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose kein SUE auf.

Eine mögliche Verzerrung dieser Ergebnisse aufgrund der längeren Beobachtungszeit im TVR+peg-IFN/RBV-Arm wird im Folgenden anhand von Sensitivitätsanalysen diskutiert. Dazu werden für beide Behandlungsarme die Raten der SUE für den Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sowie die entsprechenden Inzidenzdichten dargestellt (Rate der Patienten mit Ereignissen pro 100 PJ, bezogen auf die kumulierte Zeit bis zum Ereignis).

Tabelle 4-58: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	4 (9,8)	0,05 [0,00;0,95] 0,0462	0,06 [0,00;1,01] 0,0506	-0,10 [-0,19;0,00] 0,0441
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	3 (8,8)	0,06 [0,00;1,29] 0,0730	0,07 [0,00;1,34] 0,0780	-0,09 [-0,19;0,01] 0,0879
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten sinkt bei Betrachtung des Zeitraums der ersten 12 Wochen die Rate der Patienten mit mindestens einem SUE im TVR+peg-IFN/RBV-Arm von 14,6% bei den naiven Raten auf 9,8%. Das OR, RR und RD erhöht sich dadurch (OR [95%-KI]: 0,05 [0,00;0,95], RR [95%-KI]: 0,06 [0,00;1,01], RD [95%-KI]: -0,10 [-0,19;0,00]). Weiterhin zeigen OR und RD einen signifikanten Vorteil zugunsten OBV/PTV/r+DSV.

In der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose unterscheiden sich die naiven Raten mit längerer Beobachtungsdauer (Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn) im TVR+peg-IFN/RBV-Arm und die Raten nach gleicher Beobachtungsdauer nicht.

In der Studie MALACHITE-II trat bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose kein SUE auf.

Tabelle 4-59: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie	n (PJ)	n/100 PJ	n (PJ)	n/100 PJ	IDV [95%-KI], p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-I	0 (26,0)	0,0	6 (20,3)	29,5	0,06 [0,00;1,07], 0,0555
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-I	0 (21,5)	0,0	3 (17,6)	17,0	0,12 [0,01;2,27], 0,1563
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-II	0 (5,9)	0,0	0 (3,2)	0,0	n.b.
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PJ: Patientenjahre (kumulierte Zeit bis zum Ereignis); PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose trat unter OBV/PTV/r+DSV kein SUE auf, im TVR+peg-IFN/RBV-Arm ergab sich eine Inzidenzdichte von 29,5 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV zeigt einen numerischen Vorteil zugunsten von OBV/PTV/r+DSV (IDV [95%-KI]: 0,06 [0,00;1,07]).

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose trat unter OBV/PTV/r+DSV +RBV kein SUE auf, im TVR+peg-IFN/RBV-Arm ergab sich eine Inzidenzdichte von 17,0 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV ist statistisch nicht signifikant (IDV [95%-KI]: 0,12 [0,01;2,27]).

In der Studie MALACHITE-II trat bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose kein SUE auf.

Auch für SUE zeigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse bezüglich naiver Raten. Aufgrund der generell niedrigen Ereignisraten waren für die betrachteten Teilpopulationen nach Subgenotyp die beobachteten Unterschiede teilweise nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.4.3 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-60: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	7 (17,1)	0,03 [0,00;0,50] 0,0149	0,03 [0,00;0,57] 0,0189	-0,17 [-0,29;-0,05] 0,0042
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	1 (1,4)	34	4 (11,8)	0,11 [0,01;1,03] 0,0530	0,12 [0,01;1,06] 0,0566	-0,10 [-0,22;0,01] 0,0708
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	2 (28,6)	0,06 [0,00;1,36] 0,0764	0,08 [0,00;1,49] 0,0904	-0,29 [-0,61;0,04] 0,0882
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose trat unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV kein Therapieabbruch aufgrund UE auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV lag die Rate der Patienten mit

Therapieabbrüchen aufgrund UE bei 17,1%. Dieser Effekt ist statistisch signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 0,03 [0,00;0,50], RR [95%-KI]: 0,03 [0,00;0,57], RD [95%-KI]: -0,17 [-0,29;-0,05]).

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose trat unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ein Therapieabbruch aufgrund UE (1,4%) auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV lag die Rate der Therapieabbrüche aufgrund UE bei 11,8%. Dieser Effekt ist statistisch nicht signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 0,11 [0,01;1,03], RR [95%-KI]: 0,12 [0,01;1,06], RD [95%-KI]: -0,10 [-0,22;0,01]).

In der Studie MALACHITE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose trat unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV kein Therapieabbruch aufgrund UE auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV brachen 28,6% die Therapie aufgrund eines UE ab. Dieser Effekt ist statistisch nicht signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 0,06 [0,00;1,36], RR [95%-KI]: 0,08 [0,00;1,49], RD [95%-KI]: -0,29 [-0,61;0,04]).

Eine mögliche Verzerrung dieser Ergebnisse aufgrund der längeren Beobachtungszeit im TVR+peg-IFN/RBV-Arm wird im Folgenden anhand von Sensitivitätsanalysen diskutiert. Dazu werden für beide Behandlungsarme die Raten der Therapieabbrüche aufgrund UE für den Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sowie die entsprechenden Inzidenzdichten dargestellt (Rate der Patienten mit Ereignissen pro 100 PJ, bezogen auf die kumulierte Zeit bis zum Ereignis).

Tabelle 4-61: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	7 (17,1)	0,03 [0,00;0,50] 0,0149	0,03 [0,00;0,57] 0,0189	-0,17 [-0,29;-0,05] 0,0042

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	1 (1,4)	34	4 (11,8)	0,11 [0,01;1,03] 0,0530	0,12 [0,01;1,06] 0,0566	-0,10 [-0,22;0,01] 0,0708
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	2 (28,6)	0,06 [0,00;1,36] 0,0764	0,08 [0,00;1,49] 0,0904	-0,29 [-0,61;0,04] 0,0882
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

In der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b- und HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose sowie in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten unterscheiden sich die naiven Raten mit längerer Beobachtungszeit im TVR+peg-IFN/RBV-Arm und die Raten nach gleicher Beobachtungsdauer hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund UE nicht. Somit ist davon auszugehen, dass der Großteil der Therapieabbrüche aufgrund UE zu Beginn der Behandlung auftraten und dass demzufolge die mögliche Verzerrung durch unterschiedliche Beobachtungsdauern in den Studienarmen bei der Betrachtung naiver Raten als gering einzustufen ist.

Tabelle 4-62: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie	n (PJ)	n/100 PJ	n (PJ)	n/100 PJ	IDV [95%-KI], p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-I	0 (26)	0,0	7 (20,4)	34,3	0,05 [0,00;0,92], 0,0434
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-I	1 (21,3)	4,7	4 (17,0)	23,5	0,20 [0,02;1,79], 0,1500
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-II	0 (5,9)	0,0	2 (2,6)	77,4	0,09 [0,00;1,82], 0,1160
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PJ: Patientenjahre (kumulierte Zeit bis zum Ereignis); PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose trat unter OBV/PTV/r+DSV kein Therapieabbruch aufgrund UE auf, im TVR+peg-IFN/RBV-Arm ergab sich eine Inzidenzdichte von 34,3 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von OBV/PTV/r+DSV (IDV [95%-KI]: 0,05 [0,00;0,92]).

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ergab sich hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund UE unter OBV/PTV/r+DSV +RBV eine Inzidenzdichte von 4,7 Ereignissen pro 100 PJ, im TVR+peg-IFN/RBV-Arm ergab sich eine Inzidenzdichte von 23,5 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (IDV [95%-KI]: 0,20 [0,02;1,79]).

In der Studie MALACHITE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose trat unter OBV/PTV/r+DSV +RBV kein Therapieabbruch aufgrund UE auf, im TVR+peg-IFN/RBV-Arm ergab sich eine Inzidenzdichte von 77,4 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV

zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (IDV [95%-KI]: 0,09 [0,00;1,82]).

Auch für Therapieabbrüche aufgrund UE zeigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse bezüglich naiver Raten.

4.3.1.3.4.4 Anämie-bedingte Ereignisse

Tabelle 4-63: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Anämie-bedingte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	1 (1,2)	41	20 (48,8)	0,01 [0,00;0,10] <0,0001	0,02 [0,00;0,18] 0,0002	-0,48 [-0,63;-0,32] <0,0001
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	5 (7,2)	34	17 (50,0)	0,08 [0,03;0,24] <0,0001	0,14 [0,06;0,36] <0,0001	-0,43 [-0,61;-0,25] <0,0001
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	2 (28,6)	0,06 [0,00;1,36] 0,0764	0,08 [0,00;1,49] 0,0904	-0,29 [-0,61;0,04] 0,0882
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose berichtete unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV ein Patient (1,2%) mindestens ein Anämie-bedingtes Ereignis, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV

lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen bei 48,8%. Dieser Effekt ist statistisch signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 0,01 [0,00;0,10], RR [95%-KI]: 0,02 [0,00;0,18], RD [95%-KI]: -0,48 [-0,63;-0,32]).

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose berichteten unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV 7,2% der Patienten mindestens ein Anämie-bedingtes Ereignis, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen bei 50,0%. OR, RR und RD zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten OBV/PTV/r+DSV +RBV (OR [95%-KI]: 0,08 [0,03;0,24], RR [95%-KI]: 0,14 [0,06;0,36], RD [95%-KI]: -0,43 [-0,61;-0,25]).

In der Studie MALACHITE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose traten unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV keine Anämie-bedingten Ereignisse auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV lag die Rate der Patienten mit mindestens einem Anämie-bedingten Ereignis bei 28,6%. OR, RR und RD zeigen einen numerischen Vorteil zugunsten OBV/PTV/r+DSV +RBV (OR [95%-KI]: 0,06 [0,00;1,36], RR [95%-KI]: 0,08 [0,00;1,49], RD [95%-KI]: -0,29 [-0,61;0,04]).

Eine mögliche Verzerrung dieser Ergebnisse aufgrund der längeren Beobachtungszeit im TVR+peg-IFN/RBV-Arm wird im Folgenden anhand von Sensitivitätsanalysen diskutiert. Dazu werden für beide Behandlungsarme die Raten der Anämie-bedingten Ereignisse für den Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sowie die entsprechenden Inzidenzdichten dargestellt (Rate der Patienten mit Ereignissen pro 100 PJ, bezogen auf die kumulierte Zeit bis zum Ereignis).

Tabelle 4-64: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Anämie-bedingte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, Safety-Population)

Relevante Teilpopulation Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	1 (1,2)	41	20 (48,8)	0,01 [0,00;0,10] <0,0001	0,02 [0,00;0,18] 0,0002	-0,48 [-0,63;-0,32] <0,0001

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	5 (7,2)	34	17 (50,0)	0,08 [0,03;0,24] <0,0001	0,14 [0,06;0,36] <0,0001	-0,43 [-0,61;-0,25] <0,0001
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	2 (28,6)	0,06 [0,00;1,36] 0,0764	0,08 [0,00;1,49] 0,0904	-0,29 [-0,61;-0,04] 0,0882
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

In der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b- und HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose sowie in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten unterscheiden sich die naiven Raten mit längerer Beobachtungszeit im TVR+peg-IFN/RBV-Arm und die Raten nach gleicher Beobachtungsdauer hinsichtlich der Anämie-bedingten Ereignisse nicht. Somit ist davon auszugehen, dass der Großteil der Anämie-bedingten Ereignisse zu Beginn der Behandlung auftraten und dass demzufolge die mögliche Verzerrung durch unterschiedliche Beobachtungsdauern in den Studienarmen bei der Betrachtung naiver Raten als gering einzustufen ist.

Tabelle 4-65: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Anämie-bedingte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie	n (PJ)	n/100 PJ	n (PJ)	n/100 PJ	IDV [95%-KI], p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-I	1 (25,6)	3,9	20 (13,6)	147,1	0,03 [0,00;0,20], 0,0004
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-I	5 (20,2)	24,7	17 (11,2)	152,2	0,16 [0,06;0,44], 0,0004
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-II	0 (5,9)	0,0	2 (1,8)	108,5	0,06 [0,00;1,30], 0,0735
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PJ: Patientenjahre (kumulierte Zeit bis zum Ereignis); PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose ergab sich hinsichtlich der Anämie-bedingten Ereignisse unter OBV/PTV/r+DSV eine Inzidenzdichte von 3,9 Ereignissen pro 100 PJ, im TVR+peg-IFN/RBV-Arm ergab sich eine Inzidenzdichte von 147,1 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von OBV/PTV/r+DSV (IDV [95%-KI]: 0,03 [0,00;0,20]).

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ergab sich hinsichtlich der Anämie-bedingten Ereignisse unter OBV/PTV/r+DSV +RBV eine Inzidenzdichte von 24,7 Ereignissen pro 100 PJ, im TVR+peg-IFN/RBV-Arm ergab sich eine Inzidenzdichte von 152,2 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von OBV/PTV/r+DSV +RBV (IDV [95%-KI]: 0,16 [0,06;0,44]).

In der Studie MALACHITE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose trat unter OBV/PTV/r+DSV +RBV kein Anämie-bedingtes Ereignis auf, im TVR+peg-IFN/RBV-Arm ergab sich eine Inzidenzdichte von 108,5 Ereignissen pro 100 PJ.

Das IDV zeigt einen numerischen Vorteil zugunsten von OBV/PTV/r+DSV +RBV (IDV [95%-KI]: 0,06 [0,00;1,30]).

Auch hinsichtlich dieser Sensitivitätsanalysen zeigten sich die Ergebnisse der Analyse basierend auf den naiven Raten als robust. Die Möglichkeit einer Verzerrung durch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern ist demnach als gering einzustufen.

4.3.1.3.4.5 Hautausschläge (Rash)

Tabelle 4-66: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Hautausschläge (Rash) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	6 (7,2)	41	22 (53,7)	0,07 [0,02;0,19] <0,0001	0,13 [0,06;0,31] <0,0001	-0,46 [-0,63;-0,30] <0,0001
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	20 (29,0)	34	25 (73,5)	0,15 [0,06;0,37] <0,0001	0,39 [0,26;0,60] <0,0001	-0,45 [-0,63;-0,26] <0,0001
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	5 (26,3)	7	6 (85,7)	0,06 [0,01;0,62] 0,0186	0,31 [0,14;0,69] 0,0043	-0,59 [-0,92;-0,27] 0,0004
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose berichteten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV 7,2% der Patienten mindestens

einen Hautausschlag (Rash), unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV lag dieser Anteil bei 53,7%. Dieser Effekt ist statistisch signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 0,07 [0,02;0,19], RR [95%-KI]: 0,13 [0,06;0,31], RD [95%-KI]: -0,46 [-0,63;-0,30]).

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose berichteten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV 29,0% der Patienten mindestens einen Hautausschlag (Rash), unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV lag dieser Anteil bei 73,5%. Dieser Effekt ist statistisch signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 0,15 [0,06;0,37], RR [95%-KI]: 0,39 [0,26;0,60], RD [95%-KI]: -0,45 [-0,63;-0,26]).

In der Studie MALACHITE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose berichteten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV 26,3% der Patienten mindestens einen Hautausschlag (Rash), unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV lag dieser Anteil bei 85,7%. Dieser Effekt ist statistisch signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 0,06 [0,01;0,62], RR [95%-KI]: 0,31 [0,14;0,69], RD [95%-KI]: -0,59 [-0,92;-0,27]).

Eine mögliche Verzerrung dieser Ergebnisse aufgrund der längeren Beobachtungszeit im TVR+peg-IFN/RBV-Arm wird im Folgenden anhand von Sensitivitätsanalysen diskutiert. Dazu werden für beide Behandlungsarme die Raten der Hautausschläge (Rash) für den Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sowie die entsprechenden Inzidenzdichten dargestellt (Rate der Patienten mit Ereignissen pro 100 PJ, bezogen auf die kumulierte Zeit bis zum Ereignis).

Tabelle 4-67: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Hautausschläge (Rash) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	6 (7,2)	41	21 (51,2)	0,07 [0,03;0,21] <0,0001	0,14 [0,06;0,32] <0,0001	-0,44 [-0,60;-0,28] <0,0001

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	20 (29,0)	34	25 (73,5)	0,15 [0,06;0,37] <0,0001	0,39 [0,26;0,60] <0,0001	-0,45 [-0,63;-0,26] <0,0001
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	5 (26,3)	7	6 (85,7)	0,06 [0,01;0,62] 0,0186	0,31 [0,14;0,69] 0,0043	-0,59 [-0,92;-0,27] 0,0004
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten sinkt bei Betrachtung des Zeitraums der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn die Rate der Patienten mit mindestens einem Hautausschlag (Rash) im TVR+peg-IFN/RBV-Arm von 53,7% bei den naiven Raten auf 51,2%. Das RR und RD erhöht sich dadurch unwesentlich, das OR ändert sich nicht (OR [95%-KI]: 0,07 [0,03;0,21], RR [95%-KI]: 0,14 [0,06;0,32], RD [95%-KI]: -0,44 [-0,60;-0,28]). Weiterhin zeigen alle drei Effektmaße einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten OBV/PTV/r+DSV.

In der Population der unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose unterscheiden sich die naiven Raten mit längerer Beobachtungsdauer im TVR+peg-IFN/RBV-Arm und die Raten nach gleicher Beobachtungsdauer nicht.

Tabelle 4-68: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Hautausschläge (Rash) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie	n (PJ)	n/100 PJ	n (PJ)	n/100 PJ	IDV [95%-KI], p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-I	6 (24,3)	24,7	22 (11,9)	184,7	0,13 [0,05;0,33], <0,0001
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-I	20 (16,4)	121,9	25 (5,2)	477,7	0,26 [0,14;0,46], <0,0001
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-II	5 (4,5)	111,6	6 (0,3)	2.009,2	0,06 [0,02;0,18], <0,0001
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PJ: Patientenjahre (kumulierte Zeit bis zum Ereignis); PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose ergab sich hinsichtlich der Hautausschläge (Rash) unter OBV/PTV/r+DSV eine Inzidenzdichte von 24,7 Ereignissen pro 100 PJ, im TVR+peg-IFN/RBV-Arm ergab sich eine Inzidenzdichte von 184,7 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von OBV/PTV/r+DSV (IDV [95%-KI]: 0,13 [0,05;0,33]).

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ergab sich hinsichtlich der Hautausschläge (Rash) unter OBV/PTV/r+DSV +RBV eine Inzidenzdichte von 121,9 Ereignissen pro 100 PJ, im TVR+peg-IFN/RBV-Arm ergab sich eine Inzidenzdichte von 477,7 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von OBV/PTV/r+DSV +RBV (IDV [95%-KI]: 0,26 [0,14; 0,46]).

In der Studie MALACHITE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ergab sich hinsichtlich der Hautausschläge (Rash) unter OBV/PTV/r+DSV +RBV eine Inzidenzdichte von 111,6 Ereignissen pro 100 PJ, im TVR+peg-IFN/RBV-Arm ergab sich

eine Inzidenzdichte von 2.009,2 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von OBV/PTV/r+DSV +RBV (IDV [95%-KI]: 0,06 [0,02;0,18]).

Auch hinsichtlich dieser Sensitivitätsanalysen zeigten sich die Ergebnisse der Analyse basierend auf den naiven Raten als robust. Die Möglichkeit einer Verzerrung durch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern ist demnach als gering einzustufen.

4.3.1.3.4.6 Schwere Hautreaktionen

Tabelle 4-69: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - schwere Hautreaktionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	1 (2,4)	0,16 [0,01;4,06] 0,2678	0,17 [0,01;4,00] 0,2693	-0,02 [-0,08;0,03] 0,4137
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.

¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT
 Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose traten unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV keine schweren Hautreaktionen auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV berichtete ein Patient (2,4%) von mindestens einer schweren Hautreaktion. Dieser Effekt ist nicht signifikant bei Betrachtung

des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 0,16 [0,01;4,06], RR [95%-KI]: 0,17 [0,01;4,00], RD [95%-KI]: -0,02 [-0,08;0,03]).

In den Populationen an unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose traten im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm und im TVR+peg-IFN/RBV-Arm keine schweren Hautreaktionen auf.

Eine mögliche Verzerrung dieser Ergebnisse aufgrund der längeren Beobachtungszeit im TVR+peg-IFN/RBV-Arm wird im Folgenden anhand von Sensitivitätsanalysen diskutiert. Dazu werden für beide Behandlungsarme die Raten der schweren Hautreaktionen für den Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sowie die entsprechenden Inzidenzdichten dargestellt (Rate der Patienten mit Ereignissen pro 100 PJ, bezogen auf die kumulierte Zeit bis zum Ereignis).

Tabelle 4-70: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - schwere Hautreaktionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	1 (2,4)	0,16 [0,01;4,06] 0,2678	0,17 [0,01;4,00] 0,2693	-0,02 [-0,08;0,03] 0,4137
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

In der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose unterscheiden sich die naiven Raten mit längerer Beobachtungszeit im TVR+peg-IFN/RBV-Arm und die Raten nach gleicher Beobachtungsdauer hinsichtlich der schweren Hautreaktionen nicht.

In den Populationen der unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten traten keine schweren Hautreaktionen auf.

Tabelle 4-71: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - schwere Hautreaktionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie	n (PJ)	n/100 PJ	n (PJ)	n/100 PJ	IDV [95%-KI], p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-I	0 (26)	0,0	1 (21,7)	4,6	0,28 [0,01;6,84], 0,4340
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-I	0 (21,5)	0,0	0 (18,0)	0,0	n.b.

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie	n (PJ)	n/100 PJ	n (PJ)	n/100 PJ	IDV [95%-KI], p-Wert
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-II	0 (5,9)	0,0	0 (3,2)	0,0	n.b.
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PJ: Patientenjahre (kumulierte Zeit bis zum Ereignis); PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose trat unter OBV/PTV/r+DSV keine schwere Hautreaktion auf, im TVR+peg-IFN/RBV-Arm ergab sich eine Inzidenzdichte von 4,6 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (IDV [95%-KI]: 0,28 [0,01;6,84]).

In der Population der unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten traten keine schweren Hautreaktionen auf.

Auch hinsichtlich dieser Sensitivitätsanalysen zeigten sich die Ergebnisse der Analyse basierend auf den naiven Raten als robust. Die Möglichkeit einer Verzerrung durch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern ist demnach als gering einzustufen.

4.3.1.3.4.7 Bilirubin-bedingte Ereignisse

Tabelle 4-72: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Bilirubin-bedingte Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	1 (1,4)	34	0 (0,0)	1,51 [0,06;38,07] 0,8020	1,50 [0,06;35,88] 0,8023	0,01 [-0,04;0,07] 0,5844
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	1 (5,3)	7	0 (0,0)	1,22 [0,04;33,34] 0,9078	1,20 [0,05;26,47] 0,9080	0,05 [-0,15;0,26] 0,6124
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose trat unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV kein Bilirubin-bedingtes Ereignis auf.

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose berichtete unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ein Patient (1,4%) mindestens ein Bilirubin-bedingtes Ereignis, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV trat kein Bilirubin-bedingtes Ereignis auf. Die Effektmaße zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (OR [95%-KI]: 1,51 [0,06;38,07], RR [95%-KI]: 1,50 [0,06;35,88], RD [95%-KI]: 0,01 [-0,04;0,07]).

In der Studie MALACHITE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose berichtete unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ein Patient (5,3%) von Bilirubin-bedingten Ereignissen, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV traten keine Bilirubin-bedingten Ereignisse auf. Die Effektmaße zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (OR [95%-KI]: 1,22 [0,04;33,34], RR [95%-KI]: 1,20 [0,05;26,47], RD [95%-KI]: 0,05 [-0,15;0,26]).

Auf die Diskussion der Ergebnisse im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wird hier verzichtet, da jeweils im TVR+peg-IFN/RBV-Arm mit längerer Beobachtungsdauer keine Bilirubin-bedingten Ereignisse auftraten.

4.3.1.3.4.8 Leber-bezogene Ereignisse

Tabelle 4-73: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Leber-bezogene Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

In der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b- und HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose sowie in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten traten keine Leber-bezogenen Ereignisse auf.

Auf die Diskussion der Ergebnisse im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wird hier verzichtet, da jeweils im TVR+peg-IFN/RBV-Arm mit längerer Beobachtungsdauer keine Leber-bezogenen Ereignisse auftreten.

4.3.1.3.4.9 Neutropenien

Tabelle 4-74: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Neutropenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	12 (29,3)	0,01 [0,00;0,25] 0,0035	0,02 [0,00;0,33] 0,0062	-0,29 [-0,43;-0,15] <0,0001
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	5 (14,7)	0,04 [0,00;0,72] 0,0293	0,05 [0,00;0,80] 0,0346	-0,15 [-0,27;-0,02] 0,0183
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,11 [0,00;3,08] 0,1948	0,13 [0,01;2,94] 0,2018	-0,14 [-0,42;0,14] 0,3156
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose traten unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV keine Ereignisse zu Neutropenien auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV berichteten 29,3% der Patienten von mindestens einer Neutropenie. Dieser Effekt ist statistisch signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 0,01 [0,00;0,25], RR [95%-KI]: 0,02 [0,00;0,33], RD [95%-KI]: -0,29 [-0,43;-0,15]).

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose traten unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV keine Ereignisse zu Neutropenien auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV berichteten 14,7% der

Patienten von mindestens einer Neutropenie. Dieser Effekt ist statistisch signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 0,04 [0,00;0,72], RR [95%-KI]: 0,05 [0,00;0,80], RD [95%-KI]: -0,15 [-0,27;-0,02]).

In der Studie MALACHITE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose traten unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV keine Neutropenien auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV berichtete ein Patient (14,3%) von mindestens einer Neutropenie. Dieser Effekt ist statistisch nicht signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 0,11 [0,00;3,08], RR [95%-KI]: 0,13 [0,01;2,94], RD [95%-KI]: -0,14 [-0,42;-0,14]).

Eine mögliche Verzerrung dieser Ergebnisse aufgrund der längeren Beobachtungszeit im TVR+peg-IFN/RBV-Arm wird im Folgenden anhand von Sensitivitätsanalysen diskutiert. Dazu werden für beide Behandlungsarme die Raten der Neutropenien für den Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sowie die entsprechenden Inzidenzdichten dargestellt (Rate der Patienten mit Ereignissen pro 100 PJ, bezogen auf die kumulierte Zeit bis zum Ereignis).

Tabelle 4-75: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Neutropenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	10 (24,4)	0,02 [0,00;0,32] 0,0060	0,02 [0,00;0,40] 0,0092	-0,24 [-0,38;-0,11] 0,0003

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	5 (14,7)	0,04 [0,00;0,72] 0,0293	0,05 [0,00;0,80] 0,0346	-0,15 [-0,27;-0,02] 0,0183
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten sinkt bei Betrachtung des Zeitraums der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn die Rate der Patienten mit mindestens einer Neutropenie im TVR+peg-IFN/RBV-Arm von 29,3% bei den naiven Raten auf 24,4%. Das OR und RD erhöht sich dadurch, das RR ändert sich nicht (OR [95%-KI]: 0,02 [0,00;0,32], RR [95%-KI]: 0,02 [0,00;0,40], RD [95%-KI]: -0,24 [-0,38;-0,11]). Weiterhin zeigen alle drei Effektmaße einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten OBV/PTV/r+DSV.

In der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose unterscheiden sich die naiven Raten mit längerer Beobachtungsdauer im TVR+peg-IFN/RBV-Arm und die Raten nach gleicher Beobachtungsdauer hinsichtlich der Neutropenien nicht.

Für vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II liegen die Raten der Patienten mit Neutropenien innerhalb des Zeitraums der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn nicht vor.

Tabelle 4-76: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Neutropenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie	n (PJ)	n/100 PJ	n (PJ)	n/100 PJ	IDV [95%-KI], p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-I	0 (26,0)	0,0	12 (17,5)	68,5	0,03 [0,00;0,46], 0,0122
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-I	0 (21,5)	0,0	5 (16,4)	30,4	0,07 [0,00;1,26], 0,0711
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-II	0 (5,9)	0,0	1 (2,7)	36,6	0,15 [0,01;3,79], 0,2525
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PJ: Patientenjahre (kumulierte Zeit bis zum Ereignis); PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose trat unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV keine Neutropenie auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV ergab sich eine Inzidenzdichte von 68,5 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten OBV/PTV/r+DSV (IDV [95%-KI]: 0,03 [0,00;0,46]).

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose trat unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV keine Neutropenie auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV ergab sich eine Inzidenzdichte von 30,4 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV zeigt einen numerischen Vorteil zugunsten von OBV/PTV/r+DSV +RBV (IDV [95%-KI]: 0,07 [0,00;1,26]).

In der Studie MALACHITE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose trat unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV keine Neutropenie auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV ergab sich eine Inzidenzdichte von 36,6 Ereignissen pro

100 PJ. Das IDV zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (IDV [95%-KI]: 0,15 [0,01;3,79]).

Insgesamt zeigten sich hinsichtlich dieser Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse der Analyse basierend auf den naiven Raten als robust. Die Möglichkeit einer Verzerrung durch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern ist demnach als gering einzustufen.

4.3.1.3.4.10 Thrombozytopenien

Tabelle 4-77: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Thrombozytopenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	1 (2,4)	0,16 [0,01;4,06] 0,2678	0,17 [0,01;4,00] 0,2693	-0,02 [-0,08;0,03] 0,4137
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	1 (2,9)	0,16 [0,01;4,05] 0,2668	0,17 [0,01;3,99] 0,2687	-0,03 [-0,10;0,04] 0,4098
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.

¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT
 Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose traten unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV keine Ereignisse zu Thrombozytopenien auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV berichtete ein Patient

(2,4%) von mindestens einer Thrombozytopenie. Dieser Effekt ist statistisch nicht signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 0,16 [0,01;4,06], RR [95%-KI]: 0,17 [0,01;4,00], RD [95%-KI]: -0,02 [-0,08;-0,03]).

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose traten unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV keine Ereignisse zu Thrombozytopenien auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV berichtete ein Patient (2,9%) von mindestens einer Thrombozytopenie. Dieser Effekt ist statistisch nicht signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 0,16 [0,01;4,05], RR [95%-KI]: 0,17 [0,01;3,99], RD [95%-KI]: -0,03 [-0,10;0,04]).

In der Studie MALACHITE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose berichtete unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV kein Patient von Thrombozytopenien.

Eine mögliche Verzerrung dieser Ergebnisse aufgrund der längeren Beobachtungszeit im TVR+peg-IFN/RBV-Arm wird im Folgenden anhand von Sensitivitätsanalysen diskutiert. Dazu werden für beide Behandlungsarme die Raten der Thrombozytopenien für den Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sowie die entsprechenden Inzidenzdichten dargestellt (Rate der Patienten mit Ereignissen pro 100 PJ, bezogen auf die kumulierte Zeit bis zum Ereignis).

Tabelle 4-78: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Thrombozytopenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, Safety-Population)

Relevante Teilpopulation Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	1 (2,4)	0,16 [0,01;4,06] 0,2678	0,17 [0,01;4,00] 0,2693	-0,02 [-0,08;0,03] 0,4137

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	1 (2,9)	0,16 [0,01;4,05] 0,2668	0,17 [0,01;3,99] 0,2687	-0,03 [-0,10;0,04] 0,4098
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

In der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b- und HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose unterscheiden sich die naiven Raten mit längerer Beobachtungszeit im TVR+peg-IFN/RBV-Arm und die Raten nach gleicher Beobachtungsdauer hinsichtlich der Thrombozytopenien nicht.

In der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten traten keine Thrombozytopenien auf.

Tabelle 4-79: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Thrombozytopenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte) (Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie	n (PJ)	n/100 PJ	n (PJ)	n/100 PJ	IDV [95%-KI], p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-I	0 (26,0)	0,0	1 (21,7)	4,6	0,28 [0,01;6,84], 0,4340

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie	n (PJ)	n/100 PJ	n (PJ)	n/100 PJ	IDV [95%-KI], p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-I	0 (21,5)	0,0	1 (17,9)	5,6	0,28 [0,01;6,80], 0,4316
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-II	0 (5,9)	0,0	0 (3,2)	0,0	n.b.
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PJ: Patientenjahre (kumulierte Zeit bis zum Ereignis); PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose trat unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV keine Thrombozytopenie auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV ergab sich eine Inzidenzdichte von 4,6 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (IDV [95%-KI]: 0,28 [0,01;6,84]).

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose trat unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV keine Thrombozytopenie auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV ergab sich eine Inzidenzdichte von 5,6 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (IDV [95%-KI]: 0,28 [0,01;6,80]).

In der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten traten keine Thrombozytopenien auf.

Insgesamt zeigten sich hinsichtlich dieser Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse der Analyse basierend auf den naiven Raten als robust. Die Möglichkeit einer Verzerrung durch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern ist demnach als gering einzustufen.

4.3.1.3.4.11 Psychiatrische Erkrankungen

Tabelle 4-80: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - psychiatrische Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	4 (4,8)	41	4 (9,8)	0,47 [0,11;1,98] 0,3018	0,49 [0,13;1,88] 0,3003	-0,05 [-0,15;0,05] 0,3421
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	19 (27,5)	34	14 (41,2)	0,54 [0,23;1,29] 0,1655	0,67 [0,38;1,16] 0,1553	-0,14 [-0,33;0,06] 0,1729
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-II	19	5 (26,3)	7	5 (71,4)	0,14 [0,02;0,99] 0,0483	0,37 [0,15;0,89] 0,0272	-0,45 [-0,84;-0,06] 0,0230
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose trat unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV bei 4,8% der Patienten mindestens eine psychiatrische Erkrankung auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 9,8% der Patienten. Dieser Effekt ist statistisch nicht signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 0,47 [0,11;1,98], RR [95%-KI]: 0,49 [0,13;1,88], RD [95%-KI]: -0,05 [-0,15;0,05]).

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose traten unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 27,5% der Patienten

mindestens eine psychiatrische Erkrankung auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 41,2%. Dieser Effekt ist statistisch nicht signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 0,54 [0,23;1,29], RR [95%-KI]: 0,67 [0,38;1,61], RD [95%-KI]: -0,14 [-0,33;0,06]).

In der Studie MALACHITE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose trat unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 26,3% der Patienten mindestens eine psychiatrische Erkrankung auf, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 71,4%. Dieser Effekt ist statistisch signifikant bei Betrachtung des OR, RR und RD (OR [95%-KI]: 0,14 [0,02;0,99], RR [95%-KI]: 0,37 [0,15;0,89], RD [95%-KI]: -0,45 [-0,84;-0,06]).

Eine mögliche Verzerrung dieser Ergebnisse aufgrund der längeren Beobachtungszeit im TVR+peg-IFN/RBV-Arm wird im Folgenden anhand von Sensitivitätsanalysen diskutiert. Dazu werden für beide Behandlungsarme die Raten der psychiatrischen Erkrankungen für den Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sowie die entsprechenden Inzidenzdichten dargestellt (Rate der Patienten mit Ereignissen pro 100 PJ, bezogen auf die kumulierte Zeit bis zum Ereignis).

Tabelle 4-81: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - psychiatrische Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeitraum der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, Safety-Population)

Relevante Teilpopulation Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	83	4 (4,8)	41	4 (9,8)	0,47 [0,11;1,98] 0,3018	0,49 [0,13;1,88] 0,3003	-0,05 [-0,15;0,05] 0,3421

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾		
Relevante Teilpopulation Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV				
MALACHITE-I	69	19 (27,5)	34	13 (38,2)	0,61 [0,26;1,47] 0,2718	0,72 [0,41;1,28] 0,2620	-0,11 [-0,30;0,09] 0,2807
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

In der Population der unvorbehandelten und HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose unterscheiden sich die naiven Raten mit längerer Beobachtungsdauer im TVR+peg-IFN/RBV-Arm und die Raten nach gleicher Beobachtungsdauer hinsichtlich der psychiatrischen Erkrankungen nicht.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten sinkt bei Betrachtung des Zeitraums der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn die Rate der Patienten mit mindestens einer psychiatrischen Erkrankung im TVR+peg-IFN/RBV-Arm von 41,2% bei den naiven Raten auf 38,2%. Das OR, RR und RD erhöht sich dadurch leicht (OR [95%-KI]: 0,61 [0,26;1,47], RR [95%-KI]: 0,72 [0,41;1,28], RD [95%-KI]: -0,11 [-0,30;0,09]). Weiterhin zeigen alle drei Effektmaße keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II liegen die Raten zu den psychiatrischen Erkrankungen innerhalb des Zeitraums der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn nicht vor.

Tabelle 4-82: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - psychiatrische Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie	n (PJ)	n/100 PJ	n (PJ)	n/100 PJ	IDV [95%-KI], p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-I	4 (24,8)	16,1	4 (20,3)	19,7	0,82 [0,20;3,27], 0,7753
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-I	19 (16,6)	114,7	14 (12,1)	115,9	0,99 [0,50;1,97], 0,9764
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
MALACHITE-II	5 (4,6)	108,6	5 (0,9)	533,6	0,20 [0,06;0,70], 0,0118
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PJ: Patientenjahre (kumulierte Zeit bis zum Ereignis); PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose ergab sich hinsichtlich der psychiatrischen Erkrankungen unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV eine Inzidenzdichte von 16,1 Ereignissen pro 100 PJ, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV ergab sich eine Inzidenzdichte von 19,7 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (IDV [95%-KI]: 0,82 [0,20;3,27]).

In der Studie MALACHITE-I an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ergab sich hinsichtlich der psychiatrischen Erkrankungen unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV eine Inzidenzdichte von 114,7 Ereignissen pro 100 PJ, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV ergab sich eine Inzidenzdichte von 115,9 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV zeigt nahezu keinen Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (IDV [95%-KI]: 0,99 [0,50;1,97]).

In der Studie MALACHITE-II an vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ergab sich hinsichtlich der psychiatrischen Erkrankungen unter der Behandlung mit

OBV/PTV/r+DSV +RBV eine Inzidenzdichte von 108,6 Ereignissen pro 100 PJ, unter der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV ergab sich eine Inzidenzdichte von 533,6 Ereignissen pro 100 PJ. Das IDV zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von OBV/PTV/r+DSV +RBV (IDV [95%-KI]: 0,20 [0,06;0,70]).

Insgesamt zeigten sich hinsichtlich dieser Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse der Analyse basierend auf den naiven Raten als robust. Die Möglichkeit einer Verzerrung durch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern ist demnach als gering einzustufen.

Anmerkungen zur Robustheit der Ergebnisse zu UE anhand naiver Raten

Für UE wird die primäre Analyse anhand der naiven Raten, die auf unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in beiden Studienarmen basiert, durch die beiden Sensitivitätsanalysen „Raten nach gleicher Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen“ sowie „Vergleich der Inzidenzdichten“ unterstützt. UE traten in den Studien gehäuft zu Beginn der Behandlung auf, was durch die weitgehende Konkordanz der Raten der primären Analyse und der Raten aus der Analyse für den Zeitraum der ersten 12 Wochen deutlich wurde. Zusammen mit der Beobachtung, dass die kumulierte Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses auch unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Gruppengrößen relativ kürzer im Kontrollarm war, lassen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen anhand der Inzidenzdichten auch Schlüsse auf die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses zu. Ereigniszeitanalysen für UE waren im jeweiligen statistischen Analyseplan der MALACHITE Studien nicht vorgesehen und wurden auch post-hoc für dieses Dossier nicht durchgeführt.

Zusammenfassend zeigen die Sensitivitätsanalysen, dass die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Studienarmen zu keiner Verzerrung der Ergebnisse führen. Im Weiteren, wie etwa bei der Betrachtung von Subgruppenergebnissen zu UE und auch bei der Diskussion des Zusatznutzens hinsichtlich der Vermeidung von UE, werden daher primär die naiven Raten betrachtet.

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.

Da die hier dargestellten Studien verschiedene Patientenpopulationen umfassen, kann keine Meta-Analyse vorgenommen werden.

4.3.1.3.5 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.

Von den beiden direkt vergleichenden RCT MALACHITE-I und MALACHITE-II werden im Rahmen dieses Dossiers die Subgruppenanalysen lediglich für die Studie MALACHITE-I dargestellt. Bei der Studie MALACHITE-II ist die Durchführung von Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion in den einzelnen Studienarmen (19 Patienten im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm und 7 Patienten im TVR+peg-IFN/RBV-Arm) nicht sinnvoll.

Folgende präspezifizierte Faktoren der Studie MALACHITE-I werden in dem vorliegenden Dossier berücksichtigt:

- Geschlecht (Männer oder Frauen),
- Alter (<55 Jahre oder ≥55 Jahre),
- HCV-RNA zu Baseline (<800.000 IU/mL oder ≥800.000 IU/mL),
- Fibrosestatus gemäß METAVIR-Score (F0 - F1, F2 oder ≥F3),
- Geografische Region (Südamerika, Kanada, Europa, Australien),
- IL28B-Genotyp (CC oder nicht-CC) bzw. (CC, CT oder TT) auch zu den Endpunkten Mortalität, UE und gesundheitsbezogene Lebensqualität

- In den Studien präspezifizierte Stratifizierungsvariablen zu den Endpunkten SVR₁₂ und gesundheitsbezogene Lebensqualität:
 - Ethnische Zugehörigkeit (Ethnicity) (hispanisch oder latein-amerikanisch oder nicht-hispanisch oder -latein-amerikanisch),
 - BMI ($<25 \text{ kg/m}^2$ oder $\geq 25 \text{ kg/m}^2$),
 - IL28B-Genotyp (CC oder nicht-CC) bzw. (CC, CT oder TT),
 - IP-10 (Interferon gamma-induced protein 10) zu Baseline ($<600 \text{ ng/L}$ oder $\geq 600 \text{ ng/L}$)
 - HOMA-IR (Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance) zu Baseline ($<3 \text{ mU} \times \text{mmol/L}^2$ oder $\geq 3 \text{ mU} \times \text{mmol/L}^2$);
 - Vorgeschichte von Diabetes (ja oder nein)
 - Vorgeschichte von Depression oder bipolaren Störung (ja oder nein)
 - Vorgeschichte von Blutungsstörungen (ja oder nein)
 - früherer Missbrauch von injizierten Drogen (ja oder nein)
 - RBV-Dosisänderung (ja oder nein)

Die unter diesem Punkt genannten Stratifizierungsvariablen waren für die Endpunkte Mortalität und UE nicht präspezifiziert, auf eine Darstellung wird daher verzichtet.

Sämtliche im Rahmen des Dossiers betrachteten Stratifikationsvariablen waren in den Studien präspezifiziert und die Analysen sind somit höchst valide.

Auf Zentrumseffekte wird aufgrund insgesamt kleiner Patientenzahlen bzw. einer großen Anzahl an Zentren mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in den vorliegenden Studien verzichtet. Ebenso wird auf die Darstellung der Ländereffekte verzichtet. Die direkt vergleichenden Studien wurden in Studienzentren in Südamerika, Kanada, Europa oder Australien durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass die getrennte Darstellung nach geografischer Region mögliche Unterschiede hinsichtlich der medizinischen Versorgung und Patientenpopulation hinreichend abdeckt. Außerdem kann dadurch eine ausreichend große Patientenzahl gewährleistet werden, um valide Aussagen treffen zu können.

Die zur Unterscheidung der Subgruppenkategorien für stetige Subgruppenmerkmale herangezogenen Trennwerte entsprechen den in den Studien präspezifizierten Werten und spiegeln die in den Leitlinien und Literatur üblichen Kategorisierungen wider. Im Folgenden wird die Wahl der Trennpunkte bei stetigen Variablen begründet.

Alter

Für alle Subgruppenanalysen in Bezug auf den Faktor Alter wurde der in der Studie präspezifizierte Trennpunkt 55 Jahre gewählt.

Ausgangsviruslast

Als Trennpunkt für die HCV-RNA zu Baseline wurde der in der Studie präspezifizierte und in der Literatur übliche Trennpunkt von 800.000 IU/mL verwendet [23].

BMI

Patienten ab einem BMI von 25 kg/m^2 gelten als übergewichtig und es wird davon ausgegangen, dass Übergewicht einen negativen Einfluss auf den klinischen Verlauf der HCV-Infektion hat [25, 26].

Für die kategoriellen Variablen gilt Folgendes:

Fibrosestatus

Um den Progress der Lebererkrankung bei HCV-Patienten unterschiedlichen Stadien zuordnen zu können, werden Fibrose-Scores (sog. Staging) verwendet. Eine sinnvolle Zusammenfassung ist die Kategorisierung z. B. nach METAVIR in F0 - F1 (keine Fibrose bzw. geringgradige Fibrose), F2 (mittelgradige Fibrose) und $\geq$ F3 (hochgradige Fibrose und Zirrhose) [24].

Geografische Region

Die geografische Region wurde in den Head-to-head-Studien präspezifiziert in Südamerika, Kanada, Europa und Australien.

Ethnische Zugehörigkeit

Hispanisch/latein-amerikanische Patienten scheinen einen höheren Fibrose-Index aufzuweisen und häufiger eine Zirrhose zu entwickeln als nicht-hispanisch-/latein-amerikanische Patienten [109].

IL28B-Genotyp

Der IL28B-Gen Polymorphismus ist eng mit der Wirksamkeit der antiviralen Therapie bei cHCV-Patienten verbunden [16-22]. Bei Patienten mit einem IL28B-CC-Genotyp sind höhere SVR-Raten zu erwarten als bei Patienten mit einem nicht-CC-Genotyp (IL28B-CT oder IL28B-TT) [16, 22].

IP-10

In Patienten mit einem IP-10 $< 600 \text{ ng/L}$ konnte ein schnellerer Abfall der HCV-RNA und somit ein schnelleres Ansprechen auf eine IFN-haltige Therapie beobachtet werden [110].

HOMA-IR

Insulinresistenz kann einen Einfluss auf die Progressionsrate der Erkrankung haben. Die Bestimmung der Insulinresistenz erfolgt oft über den HOMA-IR [111]. In der Literatur werden unterschiedliche Trennwerte zwischen 2 - 3 mU x mmol/L² beschrieben [112-114].

Für die Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Aktivitäten und Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität) und HCVTSat (allgemeine Patientenzufriedenheit und zusammengesetzter Index Score) wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

In den folgenden Tabellen sind die p-Werte der Interaktionstests eingetragen. Ergibt sich ein Hinweis ($p < 0,2$) oder ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation, wird diese Subgruppenbetrachtung detailliert für den entsprechenden Endpunkt (Mortalität, SVR₁₂, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UE) in den Abschnitten 4.3.1.3.5.1.1 bis 4.3.1.3.5.1.4 dargestellt.

Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)

Endpunkt	Geschlecht	Alter	HCV-RNA	METAVIR-Score	Geografische Region	Ethnische Zugehörigkeit	BMI	IL28B-Genotyp (CC vs. nicht-CC)	IL28B-Genotyp (CC vs. CT vs. TT)
Mortalität (naive Raten) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
Mortalität (Inzidenzdichte) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
SVR ₁₂ ^{d)}	0,8493	0,5204	0,8156	0,3332	0,5251	0,3232	0,8907	n.b. ^{e)}	n.b. ^{e)}
HCVPRO ^{c)}	0,077 ^{a)}	0,806	0,107 ^{a)}	0,175 ^{a)}	0,809	0,604	0,111 ^{a)}	0,562	-
EQ-5D VAS Score ^{c)}	0,428	0,691	0,995	0,027 ^{b)}	0,645	0,474	0,555	0,970	-
EQ-5D-5L Health Index Score ^{c)}	0,040 ^{b)}	0,116 ^{a)}	0,724	0,883	0,945	0,735	0,049 ^{b)}	0,863	-
SF-36v2 (körperlicher Summenscore) ^{c)}	0,706	0,206	0,327	0,610	0,424	0,191 ^{a)}	0,799	0,954	-
SF-36v2 (mentaler Summenscore) ^{c)}	0,580	0,948	0,286	0,168 ^{a)}	0,568	0,434	0,395	0,847	-
Gesamtrate UE (naive Raten) ^{d)}	0,5758	0,1581 ^{a)}	-	0,6803	0,3931	-	-	0,1685 ^{a)}	0,4119
SUE (naive Raten) ^{d)}	0,6224	0,9486	-	0,9900	0,4111	-	-	0,5150	0,8111
Therapieabbruch aufgrund UE (naive Raten) ^{d)}	0,7984	0,9553	-	0,6903	0,7493	-	-	0,6781	0,8565
Anämie-bedingte Ereignisse (naive Raten) ^{d)}	0,3444	0,5644	-	0,7622	0,7386	-	-	0,8220	0,1617 ^{a)}
Hautausschläge (Rash) (naive Raten) ^{d)}	0,6492	0,4645	-	0,4977	0,2237	-	-	0,6357	0,8935

Endpunkt	Geschlecht	Alter	HCV-RNA	METAVIR-Score	Geografische Region	Ethnische Zugehörigkeit	BMI	IL28B-Genotyp (CC vs. nicht-CC)	IL28B-Genotyp (CC vs. CT vs. TT)
Schwere Hautreaktionen (naive Raten) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
Bilirubin-bedingte Ereignisse (naive Raten) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
Leber-bezogene Ereignisse (naive Raten) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
Neutropenie (naive Raten) ^{d)}	0,9795	0,8034	-	0,3024	0,7959	-	-	0,4494	0,7525
Thrombozytopenie (naive Raten) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
Psychiatrische Erkrankungen (naive Raten) ^{d)}	0,5752	0,9126	-	0,4347	0,2818	-	-	n.b.	0,4516
Gesamtrate UE (Inzidenzdichten) ^{d)}	0,0009 ^{b)}	0,0002 ^{b)}	-	0,0016 ^{b)}	0,1239 ^{a)}	-	-	-	0,0001 ^{b)}
SUE (Inzidenzdichten) ^{d)}	0,5674	0,7973	-	0,6355	0,7997	-	-	-	0,8635
Therapieabbruch aufgrund UE (Inzidenzdichten) ^{d)}	0,7660	0,9005	-	0,6346	0,8727	-	-	-	0,9223
Anämie-bedingte Ereignisse (Inzidenzdichten) ^{d)}	0,2259	0,8408	-	0,4654	0,9166	-	-	-	0,1474 ^{a)}
Hautausschläge (Rash) (Inzidenzdichten) ^{d)}	0,9410	0,8366	-	0,7507	0,0007 ^{b)}	-	-	-	0,1708 ^{a)}

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	HCV-RNA	METAVIR-Score	Geografische Region	Ethnische Zugehörigkeit	BMI	IL28B-Genotyp (CC vs. nicht-CC)	IL28B-Genotyp (CC vs. CT vs. TT)
Schwere Hautreaktionen (Inzidenzdichten) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
Bilirubin-bedingte Ereignisse (Inzidenzdichten) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
Leber-bezogene Ereignisse (Inzidenzdichten) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
Neutropenie (Inzidenzdichten) ^{d)}	0,9468	0,9664	-	0,3780	0,9641	-	-	-	0,8291
Thrombozytopenie (Inzidenzdichten) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
Psychiatrische Erkrankungen (Inzidenzdichten) ^{d)}	0,5256	0,7595	-	0,6072	0,2961	-	-	-	0,6707
^{a)} p<0,2, Hinweis auf eine Effektmodifikation ^{b)} p<0,05, Beleg für eine Effektmodifikation ^{c)} Die Berechnung der Interaktions-p-Werte zu den stetigen Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mittels eines ANCOVA-Modells mit den Kovariablen Wert zu Baseline, Behandlungsarm, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe. ^{d)} Die Berechnung der Interaktions-p-Werte zu den dichotomen Endpunkten zur Mortalität, zum SVR ₁₂ und zu den UE erfolgte mittels des Q-Tests auf Basis der aggregierten Daten. ^{e)} Die Berechnung des Interaktions-p-Wert ist nicht möglich, da die Eventraten in beiden Armen bei 100% sind. Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCV: Hepatitis C-Virus; HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; IL28B: Interleukin 28B; n.b.: nicht berechenbar; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SVR ₁₂ : dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; VAS: visuelle Analogskala									

Tabelle 4-84: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I) (Fortsetzung)

Endpunkt	IP-10	HOMA-IR	Vorgeschichte von Diabetes	Vorgeschichte von Depression oder bipolarer Störung	Vorgeschichte von Blutungsstörungen	früherer Missbrauch von injizierten Drogen	RBV-Dosis-änderung
SVR ₁₂ ^{d)}	0,2209	0,2657	0,6072	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
HCVPRO ^{c)}	0,445	0,133 ^{a)}	0,071 ^{a)}	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
EQ-5D VAS Score ^{c)}	0,053 ^{a)}	0,042 ^{b)}	0,538	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
EQ-5D-5L Health Index Score ^{c)}	0,925	0,173 ^{a)}	0,005 ^{b)}	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
SF-36v2 (körperlicher Summenscore) ^{c)}	0,031 ^{b)}	0,770	0,812	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
SF-36v2 (mentaler Summenscore) ^{c)}	0,363	0,382	0,093 ^{a)}	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
^{a)} p<0,2, Hinweis auf eine Effektmodifikation ^{b)} p<0,05, Beleg für eine Effektmodifikation ^{c)} Die Berechnung der Interaktions-p-Werte zu den stetigen Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mittels eines ANCOVA-Modells mit den Kovariablen Wert zu Baseline, Behandlungsarm, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe. ^{d)} Die Berechnung der Interaktions-p-Werte zu den dichotomen Endpunkten zur Mortalität, SVR ₁₂ und zu den UE erfolgte mittels des Q-Tests auf Basis der aggregierten Daten. Abkürzungen: EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance; IP-10: Interferon gamma-induced protein 10; n.b.: nicht berechenbar; RBV: Ribavirin; SF-36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SVR ₁₂ : dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen; VAS: visuelle Analogskala							

Tabelle 4-85: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)

Endpunkt	Geschlecht	Alter	HCV-RNA	METAVIR-Score	Geografische Region	Ethnische Zugehörigkeit	BMI	IL28B-Genotyp (CC vs. nicht-CC)	IL28B-Genotyp (CC vs. CT vs. TT)
Mortalität (naive Raten) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
Mortalität (Inzidenzdichte) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
SVR ₁₂ ^{d)}	0,5287	0,4197	0,4203	0,4276	0,8995	0,6936	0,6538	0,7498	0,8726
HCVPRO ^{c)}	0,930	0,397	0,364	0,493	0,948	0,877	0,682	0,008 ^{b)}	-
EQ-5D VAS Score ^{c)}	0,678	0,856	0,908	0,258	0,846	0,974	0,752	0,003 ^{b)}	-
EQ-5D-5L Health Index Score ^{c)}	0,564	0,558	0,074 ^{a)}	0,257	0,548	0,433	0,378	0,388	-
SF-36v2 (körperlicher Summenscore) ^{c)}	0,802	0,512	0,149 ^{b)}	0,417	0,959	0,908	0,313	0,092 ^{a)}	-
SF-36v2 (mentaler Summenscore) ^{c)}	0,937	0,753	0,612	0,097 ^{a)}	0,335	0,128 ^{a)}	0,592	0,239	-
Gesamtrate UE (naive Raten) ^{d)}	0,6374	0,9216	-	0,6656	0,5162	-	-	0,3464	0,5355
SUE (naive Raten) ^{d)}	0,5530	0,8239	-	0,8898	0,7302	-	-	n.b.	n.b.
Therapieabbruch aufgrund UE (naive Raten) ^{d)}	0,3742	1,0000	-	0,7165	0,6308	-	-	0,0998 ^{a)}	0,0980 ^{a)}
Anämie-bedingte Ereignisse (naive Raten) ^{d)}	0,9448	0,6557	-	0,1870 ^{a)}	0,3762	-	-	0,0012 ^{b)}	0,0067 ^{b)}
Hautausschläge (Rash) (naive Raten) ^{d)}	0,0161 ^{b)}	0,7671	-	0,5598	0,3860	-	-	0,6967	0,8848

Endpunkt	Geschlecht	Alter	HCV-RNA	METAVIR-Score	Geografische Region	Ethnische Zugehörigkeit	BMI	IL28B-Genotyp (CC vs. nicht-CC)	IL28B-Genotyp (CC vs. CT vs. TT)
Schwere Hautreaktionen (naive Raten) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
Bilirubin-bedingte Ereignisse (naive Raten) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
Leber-bezogene Ereignisse (naive Raten) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
Neutropenie (naive Raten) ^{d)}	0,8259	0,8814	-	0,5371	0,8817	-	-	0,5304	0,8468
Thrombozytopenie (naive Raten) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
Psychiatrische Erkrankungen (naive Raten) ^{d)}	0,9271	0,8078	-	0,4049	0,5686	-	-	0,9397	0,6214
Gesamtrate UE (Inzidenzdichten) ^{d)}	0,0008 ^{b)}	<0,0001 ^{b)}	-	0,3828	0,0006 ^{b)}	-	-	-	<0,0001 ^{b)}
SUE (Inzidenzdichten) ^{d)}	0,5397	0,9109	-	0,8557	0,8854	-	-	-	0,5587
Therapieabbruch aufgrund UE (Inzidenzdichten) ^{d)}	0,3793	0,9114	-	0,8440	0,5777	-	-	-	0,2228
Anämie-bedingte Ereignisse (Inzidenzdichten) ^{d)}	0,9779	0,8988	-	0,1923 ^{a)}	0,5712	-	-	-	0,0045 ^{b)}
Hautausschläge (Rash) (Inzidenzdichten) ^{d)}	0,0325 ^{b)}	0,4845	-	0,4764	0,0235 ^{b)}	-	-	-	0,0433 ^{b)}

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

Endpunkt	Geschlecht	Alter	HCV-RNA	METAVIR-Score	Geografische Region	Ethnische Zugehörigkeit	BMI	IL28B-Genotyp (CC vs. nicht-CC)	IL28B-Genotyp (CC vs. CT vs. TT)
Schwere Hautreaktionen (Inzidenzdichten) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
Bilirubin-bedingte Ereignisse (Inzidenzdichten) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
Leber-bezogene Ereignisse (Inzidenzdichten) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
Neutropenie (Inzidenzdichten) ^{d)}	0,8099	0,9911	-	0,6721	0,8363	-	-	-	0,8379
Thrombozytopenie (Inzidenzdichten) ^{d)}	n.b.	n.b.	-	n.b.	n.b.	-	-	n.b.	n.b.
Psychiatrische Erkrankungen (Inzidenzdichten) ^{d)}	0,8334	0,6638	-	0,4358	0,2216	-	-	-	0,5543
^{a)} p<0,2, Hinweis auf eine Effektmodifikation ^{b)} p<0,05, Beleg für eine Effektmodifikation ^{c)} Die Berechnung der Interaktions-p-Werte zu den stetigen Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mittels eines ANCOVA-Modells mit den Kovariablen Wert zu Baseline, Behandlungsarm, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe. ^{d)} Die Berechnung der Interaktions-p-Werte zu den dichotomen Endpunkten zur Mortalität, zum SVR ₁₂ und zu den UE erfolgte mittels des Q-Tests auf Basis der aggregierten Daten. Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCV: Hepatitis C-Virus; HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; IL28B: Interleukin 28B; n.b.: nicht berechenbar; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SVR ₁₂ : dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; VAS: visuelle Analogskala									

Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I) (Fortsetzung)

Endpunkt	IP-10	HOMA-IR	Vorgeschichte von Diabetes	Vorgeschichte von Depression oder bipolarer Störung	Vorgeschichte von Blutungsstörungen	früherer Missbrauch von injizierten Drogen	RBV-Dosis-änderung
SVR ₁₂ ^{d)}	0,5076	0,1384 ^{a)}	0,8941	0,2543	n.b.	0,2148	0,5516
HCVPRO ^{c)}	0,106 ^{a)}	0,951	0,733	0,600	n.b.	0,190 ^{a)}	0,857
EQ-5D VAS Score ^{c)}	0,082 ^{a)}	0,718	0,404	0,494	n.b.	0,928	0,741
EQ-5D-5L Health Index Score ^{c)}	0,866	0,573	0,649	0,436	n.b.	0,129 ^{a)}	0,944
SF-36v2 (körperlicher Summenscore) ^{c)}	0,262	0,626	0,599	0,673	n.b.	0,149 ^{a)}	0,744
SF-36v2 (mentaler Summenscore) ^{c)}	0,215	0,283	0,778	0,279	n.b.	0,867	0,633
^{a)} p<0,2, Hinweis auf eine Effektmodifikation ^{b)} p<0,05, Beleg für eine Effektmodifikation ^{c)} Die Berechnung der Interaktions-p-Werte zu den stetigen Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mittels eines ANCOVA-Modells mit den Kovariablen Wert zu Baseline, Behandlungsarm, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe. ^{d)} Die Berechnung der Interaktions-p-Werte zu den dichotomen Endpunkten zur Mortalität, zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR₁₂) und zu den unerwünschten Ereignissen erfolgte mittels des Q-Tests auf Basis der aggregierten Daten. Abkürzungen: EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance; IP-10: Interferon gamma-induced protein 10; n.b.: nicht berechenbar; RBV: Ribavirin; SF-36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SVR₁₂: dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen; VAS: visuelle Analogskala							

4.3.1.3.5.1.1 Subgruppenergebnisse zu Mortalität

In der Studie MALACHITE-I gibt es einen Todesfall im Arm A (unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit OBV/PTV/r+DSV). Somit können bei der Analyse der naiven Raten und der Inzidenzdichte keine Interaktions-p-Werte von Effektmodifikationen berechnet werden und auf eine detaillierte Darstellung wird nachfolgend verzichtet.

4.3.1.3.5.1.2 Subgruppenergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR₁₂)

Im Folgenden werden die Raten zum SVR₁₂ detailliert dargestellt, bei denen der Interaktionstest einen p-Wert <0,2 lieferte.

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse zu dauerhaftem virologischen Ansprechen (SVR₁₂) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, primäre Analyse)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Faktor Gruppe	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)					
HOMA-IR	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
<3 mU x mmol/L ²	48	46 (95,8)	21	19 (90,5)	1,06 [0,91;1,23], 0,4546
≥3 mU x mmol/L ²	12	12 (100,0)	5	3 (60,0)	1,65 [0,83;3,27], 0,1527
					p-Wert des Interaktionstests: 0,1384
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

Die detaillierten Subgruppenergebnisse hinsichtlich des SVR₁₂ sind in Tabelle 4-87 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I ergaben sich hinsichtlich des SVR₁₂ Hinweise auf eine Effektmodifikation durch HOMA-IR.

In den Subgruppen nach dem HOMA-IR ergaben sich sowohl für die Patienten mit HOMA-IR <3 mU × mmol/L² als auch für Patienten mit HOMA-IR ≥3 mU × mmol/L² keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Somit liegt sich hinsichtlich des Faktors HOMA-IR keine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.5.1.3 Subgruppenergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Subgruppenergebnisse wurden für die Fragebögen HCVPRO, EQ-5D (EQ-5D VAS Score und EQ-5D-5L Health Index Score), SF-36v2 (körperlicher Summenscore und mentaler Summenscore) berechnet. Die detaillierte Darstellung erfolgt für die Analysen, bei denen der Interaktionstest einen p-Wert $<0,2$ lieferte.

4.3.1.3.5.1.3.1 HCVPRO

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse zu HCVPRO aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Faktor Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)									
Geschlecht	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
Frauen	43	76,9	80,8	3,9 (8,55)	23	78,2	70,3	-7,9 (21,8)	11,45 [4,26;18,65], 0,002
Männer	40	84,5	86,8	2,3 (9,27)	17	86,3	67,9	-18,4 (16,18)	20,36 [13,76;26,95], <0,001
									p-Wert des Interaktionstests: 0,077
HCV-RNA	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
<800.000 IU/mL	15	74,2	77,3	3,1 (9,76)	9	81,9	75,7	-6,3 (21,72)	7,78 [-5,7;21,27], 0,243
≥800.000 IU/mL	68	82,0	85,1	3,1 (8,76)	31	81,6	67,4	-14,1 (19,58)	17,37 [12,05;22,68], <0,001
									p-Wert des Interaktionstests: 0,107
METAVIR-Score	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
F0 - F1	60	79,5	83,1	3,6 (9,51)	30	82,7	72,8	-9,8 (18,7)	12,59 [7,05;18,13], <0,001
F2	11	87,9	90,3	2,4 (7,07)	4	86,3	63,3	-23,0 (25,69)	26,08 [8,81;43,35], 0,006
≥F3	12	79,3	80,6	1,3 (7,2)	6	73,6	55,7	-17,9 (23,53)	20,02 [4,4;35,64], 0,015
									p-Wert des Interaktionstests: 0,175

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

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Faktor Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
BMI	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
<25 kg/m ²	40	79,5	83,6	4,1 (9,98)	19	80	72,9	-7,2 (22,84)	11,08 [2,91;19,26], 0,009
≥25 kg/m ²	43	81,5	83,8	2,3 (7,75)	21	83,2	66,1	-17,1 (16,34)	18,99 [13,28;24,71], <0,001
									p-Wert des Interaktionstests: 0,111
HOMA-IR	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
<3 mU x mmol/L ²	49	80,9	84,4	3,4 (8,46)	27	79,7	71,5	-8,2 (20)	11,95 [5,72;18,17], <0,001
≥3 mU x mmol/L ²	17	77,8	81,5	3,8 (10,54)	12	84,5	65,8	-18,8 (16,66)	20,23 [10,73;29,74], <0,001
									p-Wert des Interaktionstests: 0,133
Vorgeschichte von Diabetes	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
ja	4	82,4	82,4	0,0 (3,38)	2	63,3	33,6	-29,7 (26,52)	39,11 [26,27;51,96], 0,002
nein	79	80,5	83,7	3,3 (9,05)	38	82,6	71,2	-11,5 (19,71)	14,2 [9,19;19,22], <0,001
									p-Wert des Interaktionstests: 0,071

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

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Faktor Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)									
IL28B-Genotyp	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
CC	19	85,2	75,9	-9,3 (19,75)	9	75,3	74,0	-1,4 (3,70)	-10,21 [-24,73;4,30], 0,160
nicht-CC	49	75,8	76,0	0,2 (17,36)	23	78,1	61,5	-16,5 (17,15)	16,05 [7,81;24,29], <0,001
									p-Wert des Interaktionstests: 0,008
IP-10	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
<600 ng/L	56	77,4	75,8	-1,6 (19,46)	28	75,7	66,0	-9,7 (15,01)	8,55 [0,46;16,64], 0,039
≥600 ng/L	7	84,2	79,0	-5,1 (10,03)	3	85,9	51,5	-34,4 (11,84)	29,41 [11,13;47,68], 0,007
									p-Wert des Interaktionstests: 0,106

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

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Faktor Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
früherer Missbrauch von injizierten Drogen	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
ja	29	77,9	74	-3,9 (20,98)	17	77,2	59,1	-18,1 (16,31)	14,36 [2,5;26,21], 0,019
nein	39	78,8	77,5	-1,3 (16,46)	15	77,4	71,7	-5,7 (13,56)	4,77 [-4,33;13,87], 0,298
									p-Wert des Interaktionstests: 0,190
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT ²⁾ Veränderung vom Ausgangswert zum Ende der Behandlung Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance; IL28B: Interleukin 28B; IP-10: Interferon gamma-induced protein 10; IU: International Unit; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie									

Die detaillierten Subgruppenergebnisse hinsichtlich des HCVPRO sind in Tabelle 4-88 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I ergaben sich hinsichtlich des HCVPRO Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, die HCV-RNA zu Baseline, den METAVIR-Score, den BMI, den HOMA-IR und die Vorgeschichte von Diabetes. In allen Subgruppen zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV, lediglich in der Gruppe der Patienten mit niedriger HCV-RNA zu Baseline ist dieser Effekt statistisch nicht signifikant. Da alle Effektschätzungen gleichgerichtet sind und es sich nur um Hinweise auf Interaktionen handelt, haben die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzenaussage.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I ergab sich hinsichtlich des HCVPRO ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den IL28B-Genotyp. Für Patienten mit IL28B-Genotyp CC zeigte der Effektschätzer keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -10,21 [-24,73;4,30]), für Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC zeigte der Effektschätzer einen statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (MWD [95%-KI]: 16,05 [7,81;24,29]). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist die geringe Anzahl an Patienten mit IL28B-Genotyp CC im TVR+peg-IFN/RBV-Arm zu beachten, da dies eine valide Interpretation dieser Effektmodifikation erschwert.

Des Weiteren ergaben sich für diese Population Hinweise auf Effektmodifikationen durch den IP-10 und den früheren Missbrauch von injizierten Drogen. In allen Subgruppen zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV, lediglich in der Gruppe der Patienten ohne früheren Missbrauch von injizierten Drogen ist dieser Effekt statistisch nicht signifikant. Da alle Effektschätzungen gleichgerichtet sind und es sich nur um einen Hinweis auf Interaktion handelt, hat das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse keine Konsequenzen für die Nutzenaussage.

4.3.1.3.5.1.3.2 EQ-5D VAS Score

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse zu EQ-5D VAS Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Faktor Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)									
METAVIR-Score	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
F0 - F1	60	83,8	86	2,2 (12,97)	30	89,4	84,3	-5,1 (13,92)	4,91 [-0,47;10,28], 0,073
F2	11	87,7	89,5	1,8 (5,13)	4	86,3	72,5	-13,8 (13,77)	15,84 [5,82;25,86], 0,005
≥F3	12	80,9	85,7	4,8 (5,91)	6	76,7	60,7	-16,0 (33,38)	22,72 [3,08;42,35], 0,026
									p-Wert des Interaktionstests: 0,027
IP-10	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
<600 ng/L	61	83,8	87,1	3,3 (11,04)	35	86,9	81,3	-5,5 (17,75)	7,78 [2,31;13,26], 0,006
≥600 ng/L	16	86,6	86,6	0,0 (7,53)	5	89	67	-22,0 (12,55)	21,5 [12,09;30,92], <0,001
									p-Wert des Interaktionstests: 0,053
HOMA-IR	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
<3 mU x mmol/L ²	49	83,8	86,2	2,4 (10,95)	27	86	82,6	-3,4 (18,83)	5,12 [-1,33;11,58], 0,118
≥3 mU x mmol/L ²	17	84,4	86,4	1,9 (9,34)	12	89,4	73	-16,4 (12,94)	16,49 [8,79;24,2], <0,001
									p-Wert des Interaktionstests: 0,042

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

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Faktor Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)									
IL28B-Genotyp	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
CC	19	84,2	81,5	-2,6 (15,52)	9	80,6	87,6	7,0 (18,7)	-8,65 [-22,63;5,33], 0,214
nicht-CC	50	79,0	82,9	3,9 (15,34)	23	80,1	71,2	-8,9 (12,96)	12,23 [5,77;18,7], <0,001
									p-Wert des Interaktionstests: 0,003
IP-10	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
<600 ng/L	57	80,3	83,0	2,7 (14,93)	28	79,4	76,8	-2,6 (15,49)	5,68 [-0,70;12,06], 0,080
≥600 ng/L	7	78,0	81,7	3,7 (19,78)	3	85,0	61,7	-23,3 (15,28)	21,40 [-6,52;49,32], 0,113
									p-Wert des Interaktionstests: 0,082
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT ²⁾ Veränderung vom Ausgangswert zum Ende der Behandlung Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance; IL28B: Interleukin 28B; IP-10: Interferon gamma-induced protein 10; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie									

Die detaillierten Subgruppenergebnisse hinsichtlich des EQ-5D VAS Score sind in Tabelle 4-89 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I ergaben sich hinsichtlich des EQ-5D VAS Score Belege für eine Effektmodifikation durch den METAVIR-Score und den HOMA-IR, des Weiteren ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den IP-10. In allen Subgruppen zeigten sich Vorteile für die Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV. In den Gruppen der Patienten mit einem METAVIR-Score von F0 - F1 sowie in der Gruppe der Patienten mit HOMA-IR $<3 \text{ mU} \times \text{mmol/L}^2$ war dieser Vorteil statistisch nicht signifikant, für die anderen Gruppen ergaben sich statistisch signifikante Vorteile. Da alle Effektschätzungen gleichgerichtet sind, haben die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzaussage.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I ergab sich hinsichtlich des EQ-5D VAS Score ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den IL28B-Genotyp. Für Patienten mit IL28B-Genotyp CC zeigte der Effektschätzer keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -8,65 [-22,63;5,33]), für Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC zeigte der Effektschätzer einen statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (MWD [95%-KI]: 12,23 [5,77;18,7]). Zu beachten ist hierbei die geringe Anzahl an Patienten mit IL28B-Genotyp CC im TVR+peg-IFN/RBV-Arm, da dies eine valide Interpretation dieser Effektmodifikation erschwert.

Des Weiteren ergab sich für diese Population ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den IP-10. Für Patienten mit einem IP-10 $<600 \text{ ng/L}$ und $\geq 600 \text{ ng/L}$ zeigten sich numerische Vorteile für die Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV, somit liegen bei diesen Subgruppen keine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.5.1.3.3 EQ-5D-5L Health Index Score

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse zu EQ-5D-5L Health Index Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Faktor Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)									
Geschlecht	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
Frauen	43	0,87	0,9	0,02 (0,110)	23	0,89	0,87	-0,02 (0,160)	0,036 [-0,02;0,1], 0,222
Männer	40	0,91	0,93	0,02 (0,098)	17	0,90	0,80	-0,10 (0,151)	0,128 [0,06;0,19], <0,001
									p-Wert des Interaktionstests: 0,040
Alter	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
<55 Jahre	60	0,91	0,94	0,03 (0,099)	31	0,92	0,85	-0,07 (0,149)	0,096 [0,05;0,14], <0,001
≥55 Jahre	23	0,85	0,84	-0,01 (0,112)	9	0,80	0,80	0,00 (0,189)	-0,001 [-0,11;0,11], 0,982
									p-Wert des Interaktionstests: 0,116
BMI	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
<25 kg/m ²	40	0,89	0,91	0,02 (0,120)	19	0,86	0,87	0,00 (0,167)	0,041 [-0,02;0,11], 0,212
≥25 kg/m ²	43	0,89	0,91	0,02 (0,088)	21	0,92	0,81	-0,11 (0,134)	0,127 [0,07;0,18], <0,001
									p-Wert des Interaktionstests: 0,049

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

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Faktor Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
HOMA-IR	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
<3 mU x mmol/L ²	49	0,89	0,92	0,03 (0,119)	27	0,88	0,86	-0,02 (0,161)	0,056 [0,00;0,11], 0,040
≥3 mU x mmol/L ²	17	0,87	0,88	0,01 (0,050)	12	0,92	0,79	-0,14 (0,128)	0,150 [0,08;0,22], <0,001
									p-Wert des Interaktionstests: 0,173
Vorgeschichte von Diabetes	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
ja	4	0,85	0,90	0,05 (0,193)	2	0,79	0,53	-0,26 (0,093)	0,330 [-0,21;0,87], 0,145
nein	79	0,89	0,91	0,02 (0,099)	38	0,90	0,85	-0,05 (0,155)	0,064 [0,02;0,11], 0,003
									p-Wert des Interaktionstests: 0,005
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)									
HCV-RNA	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
<800.000 IU/mL	20	0,85	0,85	0,00 (0,073)	7	0,87	0,77	-0,10 (0,078)	0,101 [0,03;0,17], 0,006
≥800.000 IU/mL	49	0,88	0,82	-0,07 (0,152)	25	0,86	0,82	-0,04 (0,126)	-0,020 [-0,09;0,05], 0,578
									p-Wert des Interaktionstests: 0,074

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

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Faktor Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
früherer Missbrauch von injizierten Drogen	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
ja	30	0,87	0,83	-0,04 (0,107)	17	0,87	0,78	-0,09 (0,126)	0,051 [-0,02;0,12], 0,135
nein	39	0,88	0,82	-0,06 (0,156)	15	0,87	0,85	-0,02 (0,101)	-0,035 [-0,12;0,05], 0,424
									p-Wert des Interaktionstests: 0,129
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT ²⁾ Veränderung vom Ausgangswert zum Ende der Behandlung Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance; IU: International Unit; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie									

Die detaillierten Subgruppenergebnisse hinsichtlich des EQ-5D-5L Health Index Score sind in Tabelle 4-90 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I ergaben sich hinsichtlich des EQ-5D-5L Health Index Score Belege für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht und den BMI. Für Frauen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, für Männer ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV. Für Patienten mit einem BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, für Patienten mit einem BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV. Da alle Effektschätzungen gleichgerichtet sind, haben die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzaussage.

Des Weiteren ergaben sich in dieser Patientenpopulation Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter, den HOMA-IR und die Vorgeschichte von Diabetes. Für Patienten <55 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV, für Patienten ≥ 55 Jahre war dieser Effekt statistisch nicht signifikant. Für die Subgruppen nach dem HOMA-IR ergab sich für beide Gruppen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten OBV/PTV/r+DSV. Für Patienten mit einer Vorgeschichte von Diabetes zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen, für Patienten ohne Vorgeschichte einer Diabetes ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV. Da alle Effektschätzungen gleichgerichtet sind und es sich nur um Hinweise auf Interaktionen handelt, haben die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzaussage.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I ergaben sich hinsichtlich des EQ-5D-5L Health Index Score Hinweise auf Effektmodifikationen durch die HCV-RNA zu Baseline und dem früheren Missbrauch von injizierten Drogen. Für Patienten mit einer niedrigen HCV-RNA zu Baseline zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (MWD [95%-KI]: 0,101 [0,03;0,17]), für Patienten mit einer hohen HCV-RNA zu Baseline zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei der Interpretation dieser Effektmodifikation ist allerdings die geringe Anzahl an Patienten mit niedriger HCV-RNA zu Baseline im TVR+peg-IFN/RBV-Arm zu beachten, was eine valide Interpretation der Ergebnisse erschwert. Des Weiteren zeigte sich sowohl für Patienten mit als auch ohne früherem Missbrauch von injizierten Drogen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, somit liegt hier keine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.5.1.3.4 SF-36v2 (körperlicher Summenscore)

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse zu SF-36v2 (körperlicher Summenscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Faktor Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)									
Ethnische Zugehörigkeit	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
hispanisch oder latein-amerikanisch	15	53,4	55,7	2,3 (4,84)	3	50,8	52,5	1,6 (9,28)	2,33 [-3,28;7,94], 0,389
nicht-hispanisch oder -latein-amerikanisch	68	49,8	52,0	2,1 (4,26)	37	51,4	45,3	-6,0 (11,53)	7,51 [4,77;10,24], <0,001
									p-Wert des Interaktionstests: 0,191
IP-10	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
<600 ng/L	61	50,5	52,7	2,3 (4,17)	35	51,5	47,0	-4,5 (11,30)	6,34 [3,58;9,10], <0,001
≥600 ng/L	16	49,3	52,1	2,8 (5,06)	5	50,2	38,3	-11,9 (11,67)	14,35 [7,33;21,37], <0,001
									p-Wert des Interaktionstests: 0,031

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

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Faktor Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)									
HCV-RNA	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
<800.000 IU/mL	20	48,6	51,1	2,5 (7,02)	7	52,5	43,5	-9,0 (9,87)	10,31 [3,42;17,19], 0,005
≥800.000 IU/mL	49	49,1	48,9	-0,3 (9,15)	25	48,8	44,2	-4,6 (7,70)	4,40 [0,28;8,51], 0,037
									p-Wert des Interaktionstests: 0,149
IL28B-Genotyp	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
CC	19	51,5	51,4	-0,1 (8,90)	9	50,9	49,8	-1,1 (5,91)	1,36 [-4,73;7,45], 0,650
nicht-CC	50	48,0	48,8	0,7 (8,61)	23	49,1	41,8	-7,3 (8,49)	7,76 [3,61;11,92], <0,001
									p-Wert des Interaktionstests: 0,092

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

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Faktor Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
früherer Missbrauch von injizierten Drogen	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
ja	30	49,9	50,1	0,2 (8,35)	17	50,8	42,5	-8,3 (9,03)	8,18 [3,17;13,19], 0,002
nein	39	48,3	49,0	0,8 (8,94)	15	48,3	45,9	-2,4 (6,21)	3,20 [-1,72;8,12], 0,198
									p-Wert des Interaktionstests: 0,149

¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT²⁾ Veränderung vom Ausgangswert zum Ende der Behandlung

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IL28B: Interleukin 28B; IP-10: Interferon gamma-induced protein 10; IU: International Unit; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die detaillierten Subgruppenergebnisse hinsichtlich des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) sind in Tabelle 4-91 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I ergab sich hinsichtlich des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den IP-10. In beiden Gruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV, somit liegt keine Effektmodifikation vor.

Des Weiteren ergab sich in dieser Patientenpopulation ein Hinweis auf eine Effektmodifikationen durch die ethnische Zugehörigkeit. Für hispanische oder lateinamerikanische Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen, für nicht-hispanische oder nicht-lateinamerikanische Patienten war dieser Effekt statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV. Da alle Effektschätzungen gleichgerichtet sind, und es sich nur um einen Hinweis auf Interaktion handelt, hat das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse keine Konsequenzen für die Nutzenaussage.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I ergaben sich hinsichtlich des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die HCV-RNA zu Baseline, den IL28B-Genotyp und den früheren Missbrauch von injizierten Drogen. Für Patienten mit niedriger und hoher HCV-RNA zu Baseline zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Für Patienten mit IL28B-Genotyp CC zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, für Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC war dieser Vorteil statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Für Patienten mit früherem Missbrauch von injizierten Drogen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV, für Patienten ohne früherem Missbrauch von injizierten Drogen ist dieser Vorteil statistisch nicht signifikant. Da alle Effektschätzungen gleichgerichtet sind und es sich nur um Hinweise auf Interaktionen handelt, haben die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzenaussage.

4.3.1.3.5.1.3.5 SF-36v2 (mentaler Summenscore)

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse zu SF-36v2 (mentaler Summenscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Faktor Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)									
METAVIR-Score	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
F0 - F1	60	50,3	50,3	0,1 (8,15)	30	53,4	48,1	-5,3 (11,87)	4,07 [0,15;8,00], 0,042
F2	11	57,7	55,7	-2,0 (4,98)	4	50,5	43,2	-7,3 (12,49)	11,64 [1,49;21,79], 0,028
≥F3	12	49,8	51,0	1,2 (7,80)	6	49,7	38,2	-11,5 (11,53)	12,78 [2,97;22,59], 0,014
									p-Wert des Interaktionstests: 0,168
Vorgeschichte von Diabetes	OBV/PTV/r+DSV				TVR+peg-IFN/RBV				
ja	4	48,9	50,8	1,8 (4,80)	2	46,1	31,0	-15,1 (17,23)	18,80 [4,20;33,40], 0,026
nein	79	51,3	51,2	-0,1 (7,85)	38	52,9	46,9	-6,0 (11,58)	5,23 [1,86;8,61], 0,003
									p-Wert des Interaktionstests: 0,093

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

	Zu bewertendes Arzneimittel				zVT				Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Faktor Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung ²⁾ Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)									
METAVIR-Score	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
F0 - F1	49	51,1	46,5	-4,6 (11,08)	22	51,8	46,7	-5,1 (12,86)	0,18 [-5,22;5,57], 0,948
F2	12	54,0	47,5	-6,4 (9,45)	7	46,4	42,3	-4,1 (10,97)	-3,74 [-15,14;7,66], 0,497
≥F3	7	50,4	51,7	1,3 (8,56)	3	47,3	32,9	-14,4 (8,73)	16,77 [2,94;30,60], 0,024
									p-Wert des Interaktionstests: 0,097
Ethnische Zugehörigkeit	OBV/PTV/r+DSV +RBV				TVR+peg-IFN/RBV				
hispanisch oder latein-amerikanisch	12	53,2	49,9	-3,3 (7,17)	3	57,5	40,6	-17,0 (6,82)	14,46 [3,96;24,96], 0,011
nicht-hispanisch oder -latein-amerikanisch	57	51,2	46,8	-4,4 (11,22)	29	49,5	44,8	-4,6 (12,09)	1,00 [-3,89;5,9], 0,684
									p-Wert des Interaktionstests: 0,128
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT ²⁾ Veränderung vom Ausgangswert zum Ende der Behandlung Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie									

Die detaillierten Subgruppenergebnisse hinsichtlich des SF-36v2 (mentaler Summenscore) sind in Tabelle 4-92 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I ergaben sich hinsichtlich des SF-36v2 (mentaler Summenscore) Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den METAVIR-Score und die Vorgeschichte von Diabetes, alle Effektschätzungen zeigen allerdings einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV und sind statistisch signifikant.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I ergaben sich hinsichtlich des SF-36v2 (mentaler Summenscore) Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den METAVIR-Score und die ethnische Zugehörigkeit. Für Patienten mit einem METAVIR-Score F0 - F1 sowie F2 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, für Patienten mit METAVIR-Score $\geq$ F3 ist dieser Vorteil statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Für hispanische oder lateinamerikanische Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten OBV/PTV/r+DSV +RBV, für nicht-hispanische oder -lateinamerikanische Patienten gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Da alle Effektschätzungen gleichgerichtet sind und es sich nur um Hinweise auf Interaktionen handelt, haben die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzenaussage.

Zusammenfassend ergeben sich anhand der Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die untersuchten Faktoren teilweise Hinweise bzw. Belege für Effektmodifikationen, die jedoch bei detaillierter Betrachtung als nicht fazitrelevant erachtet werden. Zudem zeigen sich keine Faktoren, die konsistent bei allen Fragebögen Hinweise bzw. Belege für Effektmodifikationen liefern.

4.3.1.3.5.1.4 Subgruppenergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Im Folgenden werden die naiven Raten und die Inzidenzdichten der hier betrachteten UE detailliert dargestellt, bei denen der Interaktionstest einen p-Wert $<0,2$ lieferte.

4.3.1.3.5.1.4.1 Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Faktor Gruppe	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)					
Alter	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
<55 Jahre	60	33 (55,0)	31	30 (96,8)	0,57 [0,45;0,72], <0,0001
≥55 Jahre	23	8 (34,8)	10	10 (100,0)	0,37 [0,21;0,65], 0,0005
					p-Wert des Interaktionstests: 0,1581
IL28B-Genotyp	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
CC	14	9 (64,3)	7	7 (100,0)	0,68 [0,44;1,03], 0,0702
nicht-CC	69	32 (46,4)	34	33 (97,1)	0,48 [0,37;0,62], <0,0001
					p-Wert des Interaktionstests: 0,1685
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IL28B: Interleukin 28B; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

Die detaillierten Subgruppenergebnisse hinsichtlich der Gesamtzahl der UE (naive Raten) sind in Tabelle 4-93 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I ergab sich hinsichtlich der Gesamtrate an UE ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter und den IL28B-Genotyp (CC vs. nicht-CC). In der Gruppe Alter zeigte sich in den entsprechenden Gruppen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von OBV/PTV/r+DSV (siehe Tabelle 4-93). Für Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV (RR [95%-KI]: 0,48 [0,37;0,62]), in der Gruppe der Patienten mit IL28B-Genotyp CC ist ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV (RR [95%-KI]: 0,48 [0,37;0,62]) zu erkennen. Da alle Effektschätzungen gleichgerichtet sind und es sich nur um Hinweise auf Interaktionen handelt, haben die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzensaussage.

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation	n (PJ)	n/100 PJ	n (PJ)	n/100 PJ	IDV [95%-KI], p-Wert
Studie Gruppe					
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)					
Geschlecht	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
Frauen	23 (7,7)	298,8	24 (0,3)	8760,0	0,03 [0,02;0,06], <0,0001
Männer	18 (8,0)	226,1	16 (1,1)	1489,8	0,15 [0,08;0,30], <0,0001
					p-Wert des Interaktionstests: 0,0009
Alter	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
<55 Jahre	33 (10,8)	305,2	30 (1,2)	2406,6	0,13 [0,08;0,21], <0,0001
≥55 Jahre	8 (4,8)	165,0	10 (0,1)	9864,9	0,02 [0,01;0,04], <0,0001
					p-Wert des Interaktionstests: 0,0002
METAVIR-Score	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
F0 - F1	29 (11,5)	253,2	31 (0,6)	4962,7	0,05 [0,03;0,08], <0,0001
F2	5 (2,1)	238,3	3 (0,7)	438,0	0,54 [0,13;2,28], 0,4046
≥F3	7 (2,1)	332,2	6 (0,0)	15642,9	0,02 [0,01;0,06], <0,0001
					p-Wert des Interaktionstests: 0,0016
Geografische Region	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
Australien	3 (0,4)	750,0	0 (0,0)	0,0	n.b.
Kanada	4 (0,7)	542,8	5 (0,1)	5214,3	0,10 [0,03;0,39], 0,0007
Europa	26 (12)	217,1	32 (1,2)	2595,6	0,08 [0,05;0,14], <0,0001
Südamerika	8 (2,5)	314,3	3 (0,0)	15642,9	0,02 [0,01;0,08], <0,0001
					p-Wert des Interaktionstests: 0,1239
IL28B-Genotyp	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
CC	9 (2,3)	383,3	7 (0,0)	42583,3	0,01 [0,00;0,02], <0,0001
CT	27 (11,0)	245,2	27 (1,1)	2392,0	0,10 [0,06;0,17], <0,0001
TT	5 (2,3)	217,3	6 (0,2)	2959,5	0,07 [0,02;0,24], <0,0001
					p-Wert des Interaktionstests: 0,0001

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation	n (PJ)	n/100 PJ	n (PJ)	n/100 PJ	IDV [95%-KI], p-Wert
Studie Gruppe					
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
Geschlecht	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
Frauen	18 (1,1)	1634,3	17 (0,4)	3783,5	0,43 [0,22;0,84], 0,0131
Männer	43 (3,0)	1449,2	17 (0,1)	14773,8	0,10 [0,06;0,17], <0,0001
					p-Wert des Interaktionstests: 0,0008
Alter	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
<55 Jahre	41 (2,5)	1672,1	23 (0,5)	4513,4	0,37 [0,22;0,62], 0,0001
≥55 Jahre	20 (1,6)	1237,3	11 (0,1)	20075	0,06 [0,03;0,13], <0,0001
					p-Wert des Interaktionstests: <0,0001
Geografische Region	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
Australien	20 (0,6)	3160,2	9 (0,1)	13140,0	0,24 [0,11;0,53], 0,0004
Kanada	19 (1,8)	1046,0	12 (0,1)	17520,0	0,06 [0,03;0,12], <0,0001
Europa	14 (1,4)	1017,9	10 (0,4)	2851,6	0,36 [0,16;0,80], 0,0128
Südamerika	8 (0,2)	3280,9	3 (0,1)	3910,7	0,84 [0,22;3,16], 0,7953
					p-Wert des Interaktionstests: 0,0006
IL28B-Genotyp	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
CC	18 (0,7)	2596,8	11 (0,4)	3112,4	0,83 [0,39;1,77], 0,6360
CT	36 (2,4)	1529,7	18 (0,2)	9661,8	0,16 [0,09;0,28], <0,0001
TT	7 (1,0)	685,0	5 (0,0)	20277,8	0,03 [0,01;0,11], <0,0001
					p-Wert des Interaktionstests: <0,0001
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IL28B: Interleukin 28B; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PJ: Patientenjahre; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

Die detaillierten Subgruppenergebnisse hinsichtlich der Inzidenzdichten der UE sind in Tabelle 4-94 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose ergaben sich hinsichtlich der Inzidenzdichten der UE Belege für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, das Alter, den METAVIR-Score, die geografische Region und den IL28B-

Genotyp. In allen hier detailliert dargestellten Subgruppen zeigten sich Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV. Bei den Patienten mit METAVIR-Score F2 war dieser Effekt statistisch nicht signifikant, bei allen anderen Subgruppen ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten OBV/PTV/r+DSV. Da alle Effektschätzungen gleichgerichtet sind, haben die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzenaussage.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ergaben sich hinsichtlich der Inzidenzdichten der UE Belege für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, das Alter, die geografische Region und den IL28B-Genotyp. In allen hier detailliert dargestellten Subgruppen zeigten sich Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Bei den Patienten, die in Südamerika eingeschlossen wurden, und bei Patienten mit IL28B-Genotyp CC war dieser Effekt statistisch nicht signifikant, bei allen anderen Subgruppen ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten OBV/PTV/r+DSV +RBV. Da alle Effektschätzungen gleichgerichtet sind, haben die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzenaussage.

4.3.1.3.5.1.4.2 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse zu Therapieabbrüche aufgrund UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert
Studie Gruppe					
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)					
IL28B-Genotyp	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
CC	19	1 (5,3)	11	0 (0,0)	1,80 [0,08;40,75], 0,7119
nicht-CC	50	0 (0,0)	23	4 (17,4)	0,05 [0,00;0,93], 0,0447
					p-Wert des Interaktionstests: 0,0998
CC	19	1 (5,3)	11	0 (0,0)	1,80 [0,08;40,75], 0,7119
CT	40	0 (0,0)	18	4 (22,2)	0,05 [0,00;0,91], 0,0428
TT	10	0 (0,0)	5	0 (0,0)	n.b.
					p-Wert des Interaktionstests: 0,0980
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IL28B: Interleukin 28B; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

Die detaillierten Subgruppenergebnisse hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund UE (naive Raten) sind in Tabelle 4-95 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den IL28B-Genotyp (CC oder nicht-CC und CC oder CT oder TT) hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund UE. In der Gruppe der Patienten mit IL28B-Genotyp CC ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Sowohl für Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC als auch für Patienten mit IL28B-Genotyp CT ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (RR [95%-KI]: 0,05 [0,00;0,93] bzw. RR [95%-KI]: 0,05 [0,00;0,91]. In der Gruppe der Patienten mit IL28B-Genotyp TT traten keine Therapieabbrüche aufgrund UE auf. Zu beachten ist hierbei die geringe Anzahl an Ereignissen, die eine valide Interpretation der Ergebnisse erschwert (siehe Tabelle 4-95).

4.3.1.3.5.1.4.3 Anämie-bedingte Ereignisse

Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert
Studie Gruppe					
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)					
IL28B-Genotyp	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
CC	14	0 (0,0)	7	5 (71,4)	0,05 [0,00;0,77], 0,0319
CT	57	0 (0,0)	28	14 (50,0)	0,02 [0,00;0,28], 0,0043
TT	12	1 (8,3)	6	1 (16,7)	0,50 [0,04;6,68], 0,6003
					p-Wert des Interaktionstests: 0,1617

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert
Studie Gruppe					
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)					
METAVIR-Score	OBV/PTV/r+DSV + RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
F0 - F1	49	3 (6,1)	24	12 (50)	0,12 [0,04;0,39], 0,0004
F2	12	0 (0,0)	7	4 (57,1)	0,07 [0,00;1,11], 0,0591
≥F3	7	2 (28,6)	3	1 (33,3)	0,86 [0,12;6,23], 0,8789
					p-Wert des Interaktionstests: 0,1870
IL28B-Genotyp	OBV/PTV/r+DSV + RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
CC	19	5 (26,3)	11	3 (27,3)	0,96 [0,28;3,28], 0,9544
nicht-CC	50	0 (0,0)	23	14 (60,9)	0,02 [0,00;0,26], 0,0036
					p-Wert des Interaktionstests: 0,0012
CC	19	5 (26,3)	11	3 (27,3)	0,96 [0,28;3,28], 0,9544
CT	40	0 (0,0)	18	9 (50,0)	0,02 [0,00;0,40], 0,0091
TT	10	0 (0,0)	5	5 (100,0)	0,05 [0,00;0,75], 0,0303
					p-Wert des Interaktionstests: 0,0067
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IL28B: Interleukin 28B; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

Die detaillierten Subgruppenergebnisse hinsichtlich der Anämie-bedingten Ereignisse (naive Raten) sind in Tabelle 4-96 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den IL28B-Genotyp (CC oder CT oder TT) hinsichtlich der Anämie-bedingten Ereignisse. In den Gruppen der Patienten mit IL28B-Genotyp CC und CT ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV, in der Gruppe der Patienten mit IL28B-Genotyp TT war dieser Vorteil statistisch nicht signifikant. Zu beachten ist hierbei, dass im OBV/PTV/r+DSV-Arm nur ein Ereignis auftrat, was eine valide Interpretation erschwert. Da zudem alle Effektschätzungen gleichgerichtet sind und es sich nur um einen Hinweis auf Interaktion handelt, hat das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse keine Konsequenzen für die Nutzenaussage.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit METAVIR-Score F0 - F1 hinsichtlich der Anämie-bedingten Ereignisse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. In der Gruppe der Patienten mit METAVIR-Score F2 und $\geq$ F3 zeigte sich ein Vorteil für das hier zu bewertende Arzneimittel, jedoch sind diese Effekte nicht statistisch signifikant. Zu beachten ist hierbei die geringere Anzahl an Beobachtungen mit METAVIR-Score $\geq$ F3. Da alle Effektschätzungen gleichgerichtet sind und es sich nur um einen Hinweis auf Interaktion handelt, hat das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse keine Konsequenzen für die Nutzenaussage.

Des Weiteren ergab sich bei dieser Population ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den IL28B-Genotyp (CC oder nicht-CC und CC oder CT oder TT) hinsichtlich der Anämie-bedingten Ereignisse. In den Gruppen der Patienten mit IL28B-Genotyp CC zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, in der Gruppe der Patienten mit IL28B-Genotyp nicht-CC sowie CT und TT ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Da alle Effektschätzungen gleichgerichtet sind, hat das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse keine Konsequenzen für die Nutzenaussage. Aufgrund der geringen Ereignisrate bei Patienten in einigen Subgruppen ist das Ergebnis der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Anämie-bedingten Ereignisse nur schwer interpretierbar.

Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation	n (PJ)	n/100 PJ	n (PJ)	n/100 PJ	IDV [95%-KI], p-Wert
Studie Gruppe					
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)					
IL28B-Genotyp	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
CC	0 (4,4)	0	5 (1,8)	278,6	0,04 [0,00;0,67], 0,0257
CT	0 (17,8)	0	14 (9,1)	153,8	0,02 [0,00;0,30], 0,0050
TT	1 (3,7)	27,2	1 (2,7)	37,1	0,73 [0,05;11,72], 0,8263
					p-Wert des Interaktionstests: 0,1474

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation	n (PJ)	n/100 PJ	n (PJ)	n/100 PJ	IDV [95%-KI], p-Wert
Studie Gruppe					
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)					
METAVIR-Score	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
F0 - F1	3 (14,4)	20,8	12 (7,6)	157,0	0,13 [0,04;0,47], 0,0017
F2	0 (3,8)	0,0	4 (2,4)	170,0	0,07 [0,00;1,28], 0,0726
≥F3	2 (1,8)	112,8	1 (1,2)	84,9	1,33 [0,12;14,65], 0,8165
					p-Wert des Interaktionstests: 0,1923
IL28B-Genotyp	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
CC	5 (4,6)	108,4	3 (4,3)	69,0	1,57 [0,38;6,57], 0,5362
CT	0 (12,5)	0,0	9 (6)	149,5	0,03 [0,00;0,44], 0,0113
TT	0 (3,1)	0,0	5 (0,8)	620,7	0,02 [0,00;0,43], 0,0112
					p-Wert des Interaktionstests: 0,0045
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; IL28B: Interleukin 28B; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PJ: Patientenjahre; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

Die detaillierten Subgruppenergebnisse hinsichtlich der Inzidenzdichten der Anämie-bedingten Ereignisse sind in Tabelle 4-97 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose ergaben sich hinsichtlich der Inzidenzdichten der Anämie-bedingten Ereignisse Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den IL28B-Genotyp. In allen Gruppen zeigten sich Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV, bei den Patienten mit IL28B-Genotyp CC und CT ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt, bei den Patienten mit IL28B-Genotyp TT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da alle Effektschätzungen gleichgerichtet sind und es sich nur um einen Hinweis auf Interaktion handelt, hat das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse keine Konsequenzen für die Nutzenaussage.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ergab sich hinsichtlich der Inzidenzdichten der Anämie-bedingten Ereignisse ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den METAVIR-Score und ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den IL28B-Genotyp. Bei den Patienten mit METAVIR-Score F0 - F1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV, bei

Patienten mit METAVIR-Score F2 war dieser Vorteil statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit METAVIR-Score $\geq$ F3 war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit IL28B-Genotyp CC ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, für Patienten mit IL28B-Genotyp CT und TT zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Aufgrund der geringen Ereignisrate bei Patienten in einigen Subgruppen ist das Ergebnis der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Anämie-bedingten Ereignisse nicht valide interpretierbar.

4.3.1.3.5.1.4.4 Hautausschläge (Rash)

Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse zu Hautausschlägen (Rash) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert
Studie Gruppe					
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)					
Geschlecht	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
Männer	48	8 (16,7)	17	11 (64,7)	0,26 [0,12;0,53], 0,0002
Frauen	21	12 (57,1)	17	14 (82,4)	0,69 [0,45;1,07], 0,0964
					p-Wert des Interaktionstests: 0,0161
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; TVR: Telaprevir, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

Die detaillierten Subgruppenergebnisse hinsichtlich der Hautausschläge (Rash, naive Raten) sind in Tabelle 4-98 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I ergab sich hinsichtlich der Hautausschläge (Rash) ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. In der Gruppe der Männer zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. In der Gruppe der Frauen ist dieser Effekt nicht statisch signifikant. Da beide Effektschätzungen gleichgerichtet sind, hat das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse keine Konsequenzen für die Nutzenaussage (siehe Tabelle 4-98).

Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse zu Hautausschlägen (Rash) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Inzidenzdichte, Safety-Population)

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation	n (PJ)	n/100 PJ	n (PJ)	n/100 PJ	IDV [95%-KI], p-Wert
Studie					
Gruppe					
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)					
Geografische Region	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
Australien	0 (1,3)	0,0	0 (0,0)	0,0	n.b.
Kanada	2 (1,3)	156,0	4 (0,7)	579,4	0,27 [0,05;1,47], 0,1297
Europa	3 (17,3)	17,3	15 (11,2)	133,9	0,13 [0,04;0,45], 0,0012
Südamerika	1 (4,4)	22,8	3 (0,0)	15642,9	0,00 [0,00;0,01], <0,0001
					p-Wert des Interaktionstests: 0,0007
IL28B-Genotyp	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		
CC	1 (4,1)	24,5	7 (0,6)	1161,4	0,02 [0,00;0,17], 0,0003
CT	4 (16,7)	23,9	12 (10,3)	116,6	0,20 [0,07;0,64], 0,0060
TT	1 (3,5)	28,8	3 (1,0)	294,4	0,10 [0,01;0,94], 0,0441
					p-Wert des Interaktionstests: 0,1708
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose (MALACHITE-I)					
Geschlecht	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
Frauen	12 (3,2)	378,9	14 (2,2)	626,2	0,61 [0,28;1,31], 0,2016
Männer	8 (13,2)	60,4	11 (3)	367	0,16 [0,07;0,41], 0,0001
					p-Wert des Interaktionstests: 0,0325
Geografische Region	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
Australien	7 (4,8)	146,8	8 (0,6)	1237,3	0,12 [0,04;0,33], <0,0001
Kanada	5 (5,9)	84,5	10 (1,2)	820,2	0,10 [0,04;0,30], <0,0001
Europa	4 (4,3)	93,7	6 (2,1)	281,5	0,33 [0,09;1,18], 0,0884
Südamerika	4 (1,5)	275,0	1 (1,2)	80,9	3,40 [0,38;30,41], 0,2738
					p-Wert des Interaktionstests: 0,0235

	Zu bewertendes Arzneimittel		zVT		Behandlungsunterschied ¹⁾
Relevante Teilpopulation Studie Gruppe	n (PJ)	n/100 PJ	n (PJ)	n/100 PJ	IDV [95%-KI], p-Wert
IL28B-Genotyp	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		
CC	4 (4,9)	82,3	7 (2,0)	342,5	0,24 [0,07;0,82], 0,0229
CT	12 (9,4)	127,8	13 (3,1)	423,3	0,30 [0,14;0,66], 0,0028
TT	4 (2,2)	185,3	5 (0,1)	4244,2	0,04 [0,01;0,16], <0,0001
					p-Wert des Interaktionstests: 0,0433
¹⁾ Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; IL28B: Interleukin 28B; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PJ: Patientenjahre; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

Die detaillierten Subgruppenergebnisse hinsichtlich der Inzidenzdichten der Hautausschläge (Rash) sind in Tabelle 4-99 dargestellt.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose ergab sich hinsichtlich der Inzidenzdichten der Hautausschläge (Rash) ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die geografische Region und ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den IL28B-Genotyp. In allen Gruppen zeigten sich Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV, bei den Patienten, die in Kanada eingeschlossen wurden, zeigte sich kein signifikanter Effekt, in allen anderen Subgruppen war dieser Effekt statistisch signifikant. Da alle Effektschätzungen gleichgerichtet sind, haben die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzaussage.

Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ergaben sich hinsichtlich der Inzidenzdichten der Hautausschläge (Rash) Belege für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, die geografische Region und den IL28B-Genotyp. In allen hier detailliert dargestellten Subgruppen zeigten sich Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Bei den Frauen und den Patienten, die in Südamerika eingeschlossen wurden, war dieser Effekt statistisch nicht signifikant, bei allen anderen Subgruppen ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten OBV/PTV/r+DSV +RBV. Da alle Effektschätzungen gleichgerichtet sind, haben die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzaussage.

Zusammenfassend ergeben sich anhand der Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen für die untersuchten Faktoren teilweise Hinweise bzw. Belege für Effektmodifikationen, die jedoch bei detaillierter Betrachtung als nicht fazitrelevant erachtet werden.

4.3.1.3.6 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 4.3.1.2.2 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.

In die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von DSV im Vergleich zur zVT wurden zur Beantwortung der Fragestellungen zu unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Zirrhose sowie zu unvorbehandelten und vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion ohne Zirrhose zwei direkt vergleichende RCT eingeschlossen. In der Studie MALACHITE-I wurde die Behandlung von unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion mit OBV/PTV/r+DSV und von unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion mit OBV/PTV/r+DSV +RBV jeweils gegenüber der Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV untersucht. In der Studie MALACHITE-II wurden vorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Subgenotypen 1a und 1b) unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV mit Patienten verglichen, die mit TVR+peg-IFN/RBV behandelt wurden. Da alle Behandlungsarme RBV enthielten, die Zulassung für OBV/PTV/r+DSV jedoch nur für Genotyp-1a-Patienten eine Kombination mit RBV vorsieht – für Genotyp-1b-Patienten ist eine RBV-freie Behandlung möglich – wurde für die Nutzenbewertung lediglich die Teilpopulation der Genotyp-1a-Patienten aus dieser Studie betrachtet.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den Endpunkten Mortalität, SVR₁₂, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE sowie zu den Subgruppenanalysen zusammengefasst. Für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den MALACHITE Studien verschiedene Fragebögen verwendet (HCVPRO, EQ-5D und SF-36v2). Außerdem wurden Fragebögen zur Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und der Aktivitäten (WPAI; Work Productivity and Activity Impairment Fragebogen) sowie zur Therapiezufriedenheit (HCVTSat; HCV Treatment Satisfaction Fragebogen) genutzt. Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Veränderungen zum Ausgangswert werden innerhalb des vorliegenden Dossiers zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten dargestellt. Zum einen zum Ende der Behandlungsdauer und darüber hinaus 12 Wochen nach Ende der Therapie. Während der erste Zeitpunkt geeignet ist, die therapieassoziierte Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten zu erfassen, fällt der zweite Zeitpunkt mit der Messung des primären Wirksamkeitsendpunktes zusammen und bildet somit die Lebensqualität der Patienten zu diesem Zeitpunkt ab. Für beide Zeitpunkte liegen Resultate zur Veränderung des Score-Wertes bezogen auf den Ausgangswert zu Studienbeginn vor. Für einen Zeitpunkt während der Behandlung (Behandlungswoche 12) und für den Zeitpunkt des Behandlungsendes liegen zusätzlich Responderanalysen vor, die ebenfalls in den folgenden Abschnitten diskutiert werden.

Unvorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Zirrhose***SVR₁₂***

Auf Grundlage einer RCT (MALACHITE-I, Abschnitt 4.3.1.2.1) konnte bei 97,6% der unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Zirrhose unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV ein SVR 12 Wochen nach geplantem Therapieende nachgewiesen werden, unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 78,0% der Patienten. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV (RR [95%-KI]: 1,25 [1,06;1,48], p=0,0083).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich anhand des HCV-spezifischen Fragebogens HCVPRO zu „Ende der Behandlung“ ein signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV (MWD [95%-KI]: 15,04 [10,02;20,06]; p<0,001). Zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Behandlungsende“ liegt noch ein numerischer Vorteil vor, der allerdings statistisch nicht signifikant ist (MWD [95%-KI]: 4,41 [-0,42;9,24]; p=0,073). Im Rahmen der Responderanalysen zum HCVPRO zeigen sich zu den Zeitpunkten „Behandlungswoche 12“ und „Ende der Behandlung“ statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich des Anteils der Patienten ohne relevante Verschlechterungen zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV (RR [95%-KI]: 6,28 [2,77;14,22]; p<0,0001 bzw. RR [95%-KI]: 2,44 [1,59;3,76]; p<0,0001).

Bei Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Zeitpunkt zu „Ende der Behandlung“ ebenfalls statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV (MWD [95%-KI]: 8,31 [3,29;13,33]; p=0,001). Zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Behandlungsende“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zu beobachten (MWD [95%-KI]: 1,40 [-2,59;5,39]; p=0,488). Die Lebensqualität der Patienten unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV ist somit gegenüber Patienten, die mit OBV/PTV/r+DSV behandelt wurden, insbesondere innerhalb des Behandlungszeitraumes nachdrücklich beeinträchtigt, möglicherweise aufgrund der beobachteten höheren Rate an UE.

Anhand des Fragebogens EQ-5D-5L Health Index Score zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zu „Ende der Behandlung“ zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV (MWD [95%-KI]: 0,073 [0,03;0,12]; p<0,001). Zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Behandlungsende“ wird dieser Unterschied nicht mehr beobachtet. Als Gründe dafür sind dieselben anzusehen wie für die Diskussion um den EQ-5D VAS. Im Rahmen der Responderanalysen zum EQ-5D-5L Health Index Score können zu den Zeitpunkten „Behandlungswoche 12“ und „Ende der Behandlung“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV beobachtet werden (RR [95%-KI]: 3,38 [1,91;6,01]; p<0,0001 bzw. RR [95%-KI]: 1,85 [1,29;2,64]; p=0,0007).

Bezüglich des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) lassen sich wie auch beim EQ-5D-5L Health Index Score statistisch signifikante Unterschiede zu „Ende der Behandlung“ erkennen (MWD [95%-KI]: 6,86 [4,36;9,37]; p<0,001), nicht mehr aber zum Zeitpunkt „12 Wochen

nach Behandlungsende“ (MWD [95%-KI]: 0,95 [-1,38;3,27]; $p=0,421$). Als Gründe dafür werden dieselben angesehen wie bei der Diskussion um den Fragebogen EQ-5D VAS. Im Rahmen der Responderanalysen zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigen sich zu den Zeitpunkten „Behandlungswoche 12“ bzw. „Ende der Behandlung“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV (RR [95%-KI]: 3,10 [1,89;5,09]; $p<0,0001$ bzw. RR [95%-KI]: 2,12 [1,50;2,99]; $p<0,0001$).

Auch in Hinblick auf den SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu „Ende der Behandlung“ (MWD [95%-KI]: 5,28 [2,01;8,54]; $p=0,002$) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von OBV/PTV/r+DSV, nicht mehr aber zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Behandlungsende“ (MWD [95%-KI]: 1,03 [-1,86;3,93]; $p=0,481$). Auch hier sind dieselben Gründe zu sehen wie bei der Interpretation der Ergebnisse anhand des Fragebogens EQ-5D VAS. Im Rahmen der Responderanalysen zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) werden zu den Zeitpunkten „Behandlungswoche 12“ und „Ende der Behandlung“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV beobachtet (RR [95%-KI]: 3,23 [1,82;5,75]; $p<0,0001$ bzw. RR [95%-KI]: 1,90 [1,30;2,76]; $p=0,0008$).

Hinsichtlich des WPAI (Beeinträchtigung der Aktivitäten) kann ein statistisch signifikanter Unterschied zu „Ende der Behandlung“ (MWD [95%-KI]: -14,81 [-23,34;-6,28]; $p<0,001$) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von OBV/PTV/r+DSV beobachtet werden, nicht mehr jedoch zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Behandlungsende“ (MWD [95%-KI]: -3,35 [-9,85;3,14]; $p=0,308$). Auch hier sind dieselben Gründe zu sehen wie bei der Interpretation der Ergebnisse anhand des Fragebogens EQ-5D VAS.

Hinsichtlich des WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität) zeigt sich ebenso ein statistisch signifikanter Unterschied zu „Ende der Behandlung“ (MWD [95%-KI]: -15,97 [-25,89;-6,05]; $p=0,002$) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von OBV/PTV/r+DSV, nicht mehr aber zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Therapieende“ (MWD [95%-KI]: -2,00 [-13,13;9,12]; $p=0,720$). Auch hinsichtlich dieses Endpunktes sind dieselben Gründe zu diskutieren wie bei der Interpretation der Ergebnisse anhand des Fragebogens EQ-5D VAS.

Anhand des HCVTSat (allgemeine Patientenzufriedenheit) ist sowohl zu Ende der Behandlung als auch zu Ende der Post-Behandlungswochen unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV eine höhere Patientenzufriedenheit zu beobachten als unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu beiden Zeitpunkten sind statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 1,40 [0,62;2,18]; $p=0,0005$ bzw. MWD [95%-KI]: 1,40 [0,64;2,16]; $p=0,0003$).

Mittels des HCVTSat (zusammengesetzter Indexscore) zeigt sich zu „Ende der Behandlung“ unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV eine höhere Patientenzufriedenheit als unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,40 [0,03;0,77]; $p=0,0364$). Zu Ende der Post-Behandlungswochen liegt noch ein numerischer Vorteil zugunsten von OBV/PTV/r+DSV

vor, welcher jedoch nicht statistisch signifikant ist (MWD [95%-KI]: 0,30 [-0,08;0,68]; $p=0,1214$).

Zusammenfassend zeigt sich bei Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der unterschiedlichen Fragebögen, dass alle Responderanalysen zu den beiden untersuchten Zeitpunkten während bzw. zu Ende der Behandlung statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV liefern. Ebenso können anhand aller dargestellter Fragebögen bei Betrachtung der Veränderung des jeweiligen Score-Wertes zum Zeitpunkt „Ende der Behandlung“ bezogen auf den Ausgangswert zu Studienbeginn statistisch signifikante Vorteile zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels beobachtet werden. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird 12 Wochen nach Therapieende nicht mehr gesehen, was als Hinweis darauf gewertet werden kann, dass die im Vergleichsarm unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV häufiger beobachteten UE sich insbesondere im Behandlungszeitraum deutlich auf die Lebensqualität, die Aktivitäten, Arbeitsproduktivität und Behandlungszufriedenheit der Patienten auswirken, 12 Wochen nach Therapieende jedoch nicht mehr relevant sind.

Unerwünschte Ereignisse

Unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV berichteten 49,4% der unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion innerhalb der Beobachtungsphase mindestens ein UE, unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV fast alle Patienten (97,6%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich dieses Endpunktes ist statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV (RR [95%-KI]: 0,51 [0,41;0,63]; $p<0,0001$).

Unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV wurde bei keinem Patient ein SUE beobachtet, unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 14,6% der Patienten. Auch hinsichtlich dieses Endpunktes ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV (RR [95%-KI]: 0,04 [0,00;0,67]; $p=0,0252$).

Therapieabbrüche aufgrund UE traten ebenfalls im Behandlungsarm mit OBV/PTV/r+DSV nicht auf, im Vergleichsarm mit TVR+peg-IFN/RBV brachen 17,1% der Patienten die Therapie aufgrund UE ab. Auch hinsichtlich dieses Endpunktes ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV (RR [95%-KI]: 0,03 [0,00;0,57]; $p=0,0189$).

Unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV wurde bei einem Patienten (1,2%) mindestens ein Anämie-bedingtes Ereignis beobachtet, unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV traten Anämie-bedingte Ereignisse bei ungefähr der Hälfte der Patienten (48,8%) auf. Auch in Hinblick auf diesen Endpunkt ist der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV (RR [95%-KI]: 0,02 [0,00;0,18]; $p=0,0002$).

Hautausschläge (Rash) traten im Behandlungsarm mit OBV/PTV/r+DSV bei 7,2% der Patienten auf, im Vergleichsarm mit TVR+peg-IFN/RBV bei mehr als der Hälfte der Patienten (53,7%). Auch hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels (RR [95%-KI]: 0,13 [0,06;0,31]; $p < 0,0001$).

Schwere Hautreaktionen und Thrombozytopenien traten im Therapiearm mit OBV/PTV/r+DSV jeweils bei keinem Patienten auf, im Vergleichsarm mit TVR+peg-IFN/RBV jeweils bei einem Patienten (2,4%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei keinem der Endpunkte statistisch signifikant (jeweils RR [95%-KI]: 0,17 [0,01;4,00]; $p = 0,2693$).

Bilirubin-bedingte Ereignisse und Leber-bezogene Ereignisse traten in der Population der unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Zirrhose nicht auf.

Neutropenien traten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV nicht auf, unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV jedoch bei 29,3% der Patienten. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit dem zu bewertendem Arzneimittel (RR [95%-KI]: 0,02 [0,00;0,33]; $p = 0,0062$).

Psychiatrische Erkrankungen traten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV bei 4,8% der Patienten auf, unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 9,8% der Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der psychiatrischen Erkrankungen ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 0,49 [0,13;1,88]; $p = 0,3003$).

Zusammenfassend zeigen sich bei den Endpunkten Gesamtrate der UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund UE, Anämie-bedingte Ereignisse, Hautausschläge (Rash) und Neutropenien statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV. In Hinblick auf das Auftreten von schweren Hautreaktionen, Thrombozytopenien und psychiatrischen Erkrankungen werden keine statistisch signifikanten, aber numerische Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Bilirubin-bedingte Ereignisse sowie Leber-bezogene Ereignisse traten nicht auf.

Während des Beobachtungszeitraums verstarb kein Patient in der Studie MALACHITE-I.

Die Subgruppenanalysen hinsichtlich der Endpunkte SVR_{12} , gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE zeigen über alle betrachteten Subgruppen hinweg keine fazitrelevanten Hinweise auf Effektmodifikationen.

Unvorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion ohne Zirrhose

SVR_{12}

Basierend auf einer RCT (MALACHITE-I, Abschnitt 4.3.1.2.1) wurde bei 97,1% der unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion ohne Zirrhose unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ein SVR_{12} 12 Wochen nach geplante Therapieende nachgewiesen, unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 82,4% der Patienten. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (OR [95%-KI]: 7,2 [1,4;38,0], $p = 0,021$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich anhand des HCV-spezifischen Fragebogens HCVPRO zu „Ende der Behandlung“ ein signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (MWD [95%-KI]: 10,15 [2,75;17,55]; $p=0,008$). Zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Behandlungsende“ liegt noch ein numerischer Vorteil vor, welcher allerdings statistisch nicht signifikant ist (MWD [95%-KI]: 4,32 [-2,50;11,14]; $p=0,212$). Gründe hierfür sind darin zu vermuten, dass möglicherweise die therapieassoziierten Nebenwirkungen in der Behandlungsgruppe mit TVR+peg-IFN/RBV innerhalb des Behandlungszeitraumes zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität dieser Patienten führen und diese 12 Wochen nach Ende der Behandlung für die Patienten in Hinblick auf die Lebensqualität nicht mehr relevant sind. Basierend auf den Responderanalysen zum HCVPRO ergeben sich zu den Zeitpunkten „Behandlungswoche 12“ und „Ende der Behandlung“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (RR [95%-KI]: 2,86 [1,46;5,59]; $p=0,0022$ bzw. RR [95%-KI]: 1,69 [1,04;2,73]; $p=0,0338$).

Bei Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Zeitpunkt „Ende der Behandlung“ ebenfalls statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (MWD [95%-KI]: 6,54 [0,37;12,71]; $p=0,038$). Zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Behandlungsende“ liegt ein numerischer Vorteil zugunsten OBV/PTV/r+DSV +RBV vor, welcher allerdings statistisch nicht signifikant ist (MWD [95%-KI]: 4,58 [-1,47;10,62]; $p=0,136$). Als Gründe hierfür sind bei Betrachtung dieser Patientenpopulation dieselben anzusehen wie bei der Diskussion für den HCVPRO.

Anhand des Fragebogens EQ-5D-5L Health Index Score zeigt sich weder zu „Ende der Behandlung“ noch zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Behandlungsende“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,01 [-0,05;0,07]; $p=0,725$ bzw. MWD [95%-KI]: 0,003 [-0,05;0,06]; $p=0,925$). Im Rahmen der Responderanalysen zum EQ-5D-5L Health Index Score zeigen sich zum Zeitpunkt „Behandlungswoche 12“ statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (RR [95%-KI]: 2,50 [1,17;5,32]; $p=0,0174$), die zu „Ende der Behandlung“ nicht mehr statistisch signifikant sind (RR [95%-KI]: 1,31 [0,79;2,18]; $p=0,2914$).

Bezüglich des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) lassen sich statistisch signifikante Unterschiede zu „Ende der Behandlung“ erkennen (MWD [95%-KI]: 6,08 [2,72;9,44]; $p<0,001$), nicht mehr aber zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Therapieende“ (MWD [95%-KI]: 2,27 [-1,06;5,60]; $p=0,179$). Dieser Effekt ist auch anhand des HCVPRO und des EQ-5D VAS zu beobachten. Die Lebensqualität der Patienten ist in beiden Gruppen 12 Wochen nach Beendigung der Therapie wieder vergleichbar, was als Hinweis darauf gewertet wird, dass die im Vergleichsarm unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV häufiger beobachteten UE für die Patienten zu diesem Zeitpunkt nicht mehr relevant sind. Im Rahmen der Responderanalysen zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) ergeben sich zum Zeitpunkt

„Behandlungswoche 12“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (RR [95%-KI]: 2,90 [1,58;5,32]; $p=0,0006$). Zum Zeitpunkt „Ende der Behandlung“ liegt ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV vor, der aber nicht statistisch signifikant ist (RR [95%-KI]: 1,29 [0,94;1,77]; $p=0,1086$).

In Hinblick auf den SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigen weder zu „Ende der Behandlung“ noch zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Behandlungsende“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: 2,13 [-2,39;6,65]; $p=0,351$ bzw. MWD [95%-KI]: 1,64 [-2,92;6,20]; $p=0,477$) zwischen den Behandlungsgruppen. Im Rahmen der Responderanalysen zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) werden zum Zeitpunkt „Behandlungswoche 12“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV beobachtet (RR [95%-KI]: 2,00 [1,17;3,41]; $p=0,0110$), zum Zeitpunkt „Ende der Behandlung“ sind die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,36 [0,90;2,05]; $p=0,1407$).

Hinsichtlich des WPAI (Beeinträchtigung der Aktivitäten) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu „Ende der Behandlung“ (MWD [95%-KI]: -17,76 [-28,97;-6,55]; $p=0,002$) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von OBV/PTV/r+DSV, jedoch nicht mehr zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Behandlungsende“ (MWD [95%-KI]: -5,40 [-15,40;4,59]; $p=0,286$). Als Gründe hierfür sind bei Betrachtung dieser Patientenpopulation dieselben anzusehen wie bei der Interpretation der Ergebnisse anhand des Fragebogens HCVPRO.

Hinsichtlich des WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität) sind zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede zu „Ende der Behandlung“ und zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Behandlungsende“ zu beobachten (MWD [95%-KI]: -4,72 [-25,81; 16,36]; $p=0,654$ bzw. MWD [95%-KI]: -4,75 [-15,56;6,06]; $p=0,379$).

Anhand des HCVTSat (allgemeine Patientenzufriedenheit) ist sowohl zu „Ende der Behandlung“ als auch zu „Ende der Post-Behandlungswochen“ unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV eine höhere Patientenzufriedenheit zu beobachten als unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu beiden Zeitpunkten sind statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 1,60 [0,58;2,62]; $p=0,0021$ bzw. MWD [95%-KI]: 1,50 [0,42;2,58]; $p=0,0066$).

Auch anhand des HCVTSat (zusammengesetzter Indexscore) zeigt sich sowohl zu „Ende der Behandlung“ als auch zu „Ende der Post-Behandlungswochen“ unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV eine höhere Patientenzufriedenheit als unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV. Die Unterschiede zu beiden Zeitpunkten zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,40 [0,01;0,79]; $p=0,0425$ bzw. MWD [95%-KI]: 0,50 [0,17;0,83]; $p=0,0034$).

Zusammenfassend zeigt sich bei Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der unterschiedlichen Fragebögen, dass alle Responderanalysen zum Zeitpunkt „Behandlungswoche 12“ statistisch signifikante und damit klinisch relevante Vorteile der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV liefern. Zum Zeitpunkt „Ende der Behandlung“ liegen für den HCVPRO statistisch signifikante Vorteile, für die restlichen Responderanalysen numerische Vorteile zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels vor. Somit zeigt sich innerhalb des Behandlungszeitraumes und hier insbesondere zu Beginn der Behandlung (innerhalb der ersten 12 Wochen) eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität, der Aktivitäten, der Arbeitsproduktivität und der Behandlungszufriedenheit der Patienten im Kontrollarm, die vermutlich mit der erhöhten Rate an UE in diesem Arm assoziiert ist.

Bei Betrachtung der Veränderung des Score-Wertes zum Zeitpunkt „Ende der Behandlung“ bezogen auf den Ausgangswert zu Studienbeginn zeigen sich anhand der Fragebögen HCVPRO, EQ-5D VAS, SF-36v2 (körperlicher Summenscore), WPAI (Beeinträchtigung der Aktivitäten) statistisch signifikante Vorteile zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels, bei den Fragebögen EQ-5D-5L, SF-36v2 (mentaler Summenscore) und WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität) liegen numerische Vorteile vor, die nicht statistisch signifikant sind. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen werden 12 Wochen nach Therapieende nicht mehr gesehen, was darauf hinweist, dass die im Vergleichsarm unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV häufiger beobachteten UE insbesondere innerhalb des Behandlungszeitraumes zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität dieser Patienten führen, diese jedoch 12 Wochen nach Behandlungsende nicht mehr relevant sind. Anhand des Fragebogens HCVTSat zeigen sich zu beiden untersuchten Zeitpunkten signifikante Ergebnisse zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels.

Unerwünschte Ereignisse

Unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV litten 88,4% der unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion innerhalb der Beobachtungsphase an mindestens einem UE im Beobachtungszeitraum, unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV alle Patienten (100,0%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich dieses Endpunktes ist statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (RR [95%-KI]: 0,89 [0,81;0,98]; p=0,0185).

Unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV wurde bei keinem Patient ein SUE beobachtet, unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 8,8% der Patienten. Es liegt ein numerischer Vorteil zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV vor, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,07 [0,00;1,34]; p=0,0780).

Therapieabbrüche aufgrund UE traten im Behandlungsarm mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei einem Patienten (1,4%) auf, im Vergleichsarm mit TVR+peg-IFN/RBV brachen 11,8% der Patienten die Therapie aufgrund UE ab. Auch hinsichtlich dieses Endpunktes liegt ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV vor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (RR [95%-KI]: 0,12 [0,01;1,06]; p=0,0566).

Unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV wurde bei fünf Patienten (7,2%) mindestens ein Anämie-bedingtes Ereignis beobachtet, unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV traten Anämie-bedingte Ereignisse bei der Hälfte der Patienten (50,0%) auf. Hinsichtlich dieses Endpunkts ist der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (RR [95%-KI]: 0,14 [0,06;0,36]; $p<0,0001$).

Hautausschläge (Rash) traten im Behandlungsarm mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 29,0% der Patienten auf, im Vergleichsarm mit TVR+peg-IFN/RBV bei 73,5% der Patienten. Auch hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels (RR [95%-KI]: 0,39 [0,26;0,60]; $p<0,0001$).

Schwere Hautreaktionen und Leber-bezogene Ereignisse traten in der Population der unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion ohne Zirrhose weder unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV noch im Vergleichsarm auf.

An mindestens einem Bilirubin-bedingten Ereignis litt unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ein Patient (1,4%), im Vergleichsarm traten diese Ereignisse nicht auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 1,50 [0,06;35,88]; $p=0,8023$).

Neutropenien traten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV nicht auf, unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV jedoch bei 14,7% der Patienten. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit dem zu bewertendem Arzneimittel (RR [95%-KI]: 0,05 [0,00;0,80]; $p=0,0346$).

Thrombozytopenien traten im Therapiearm mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei keinem Patienten auf, im Vergleichsarm mit TVR+peg-IFN/RBV bei einem Patienten (2,9%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für diesen Endpunkt ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 0,17 [0,01;3,99]; $p=0,2687$).

Psychiatrische Erkrankungen traten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 27,5% der Patienten auf, unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 41,2% der Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der psychiatrischen Erkrankungen ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 0,67 [0,38;1,16]; $p=0,1553$).

Zusammenfassend zeigen sich in der Population der unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion bei den Endpunkten Gesamtrate der UE, Anämie-bedingte Ereignisse, Hautausschläge (Rash) und Neutropenien statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. In Hinblick auf das Auftreten von SUE, Therapieabbrüchen aufgrund von UE, Bilirubin-bedingten Ereignissen, Thrombozytopenien und psychiatrischen Erkrankungen werden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Schwere Hautreaktionen und Leber-bezogene Ereignisse traten während der Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen nicht auf.

Während des Beobachtungszeitraums verstarb ein Patient in der Studie MALACHITE-I unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV.

Die Subgruppenanalysen hinsichtlich der Endpunkte SVR₁₂, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE zeigen über alle betrachteten Subgruppen hinweg keine fazitrelevanten Hinweise auf Effektmodifikationen.

Vorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion ohne Zirrhose

SVR₁₂

Basierend auf einer RCT (MALACHITE-II, Abschnitt 4.3.1.2.1) wurde bei allen (100%) vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion ohne Zirrhose unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ein SVR 12 Wochen nach geplantem Therapieende nachgewiesen, unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 57,1% der Patienten. Es liegt ein numerischer Vorteil zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV vor, der jedoch statistisch nicht signifikant ist (RR [95%-KI]: 1,73 [0,94;3,21], p=0,0797). Zu beachten sind in diesem Zusammenhang die relativ geringen Patientenzahlen in der betrachteten Population insbesondere unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV. Bei Betrachtung der Nichtereignisse (Nicht-Ansprechen) ergibt sich sowohl bei der Betrachtung des RR (mit Nullzellenkorrektur von 0,5) als auch des Peto-OR als Effektschätzers ein signifikanter Effekt (RR=0,06 [0,00;0,99] bzw. OR_{Peto}=0,02 [0,00;0,25]) zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich anhand des HCV-spezifischen Fragebogens HCVPRO sowohl zu „Ende der Behandlung“ als auch zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Behandlungsende“ statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (MWD [95%-KI]: 26,42 [8,69;44,16]; p=0,005 bzw. MWD [95%-KI]: 17,01 [1,84;32,18]; p=0,030). Im Rahmen der Responderanalysen zum HCVPRO zeigen sich zu den Zeitpunkten „Behandlungswoche 12“ und „Ende der Behandlung“ keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Anteils der Patienten ohne relevante Verschlechterungen zwischen den Behandlungsoptionen (RR [95%-KI]: 2,00 [0,34;11,61]; p=0,4399 bzw. RR [95%-KI]: 4,00 [0,65;24,66]; p=0,1352).

Bei Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS zeigen sich zu den Zeitpunkten zu „Ende der Behandlung“ und „12 Wochen nach Behandlungsende“ keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: 7,91 [-4,43;20,26]; p=0,197 bzw. MWD [95%-KI]: -6,70 [-15,96;2,56]; p=0,147).

Anhand des Fragebogens EQ-5D-5L Health Index Score ist zu „Ende der Behandlung“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV zu beobachten (MWD [95%-KI]: 0,13 [0,01;0,24]; p=0,034). Zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Behandlungsende“ wird dieser Unterschied nicht mehr beobachtet (MWD [95%-KI]: 0,07 [-0,04;0,17]; p=0,191). Im Rahmen der Responderanalysen zum EQ-5D-5L Health Index

Score zeigten sich zu den Zeitpunkten „Behandlungswoche 12“ und „Ende der Behandlung“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen (RR [95%-KI]: 2,89 [0,19;44,04]; $p=0,4441$ bzw. RR [95%-KI]: 4,05 [0,26;64,18]; $p=0,3208$).

Bezüglich des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) liegt zu „Ende der Behandlung“ ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (MWD [95%-KI]: 4,86 [-2,07;11,79]; $p=0,160$). Zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Behandlungsende“ ist der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 4,57 [1,17;7,98]; $p=0,011$). Im Rahmen der Responderanalysen zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigten sich zu den Zeitpunkten „Behandlungswoche 12“ bzw. „Ende der Behandlung“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen (RR [95%-KI]: 8,25 [0,59;115,30]; $p=0,1168$ bzw. RR [95%-KI]: 1,68 [0,74;3,84]; $p=0,2147$).

Hinsichtlich des Fragebogens SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zu „Ende der Behandlung“ zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (MWD [95%-KI]: 15,29 [3,91;26,67]; $p=0,011$), nicht mehr aber zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Behandlungsende“ (MWD [95%-KI]: 2,43 [-5,88;10,74]; $p=0,551$). Im Rahmen der Responderanalysen zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) wurden zu den Zeitpunkten „Behandlungswoche 12“ und „Ende der Behandlung“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen beobachtet (RR [95%-KI]: 2,11 [0,37;12,12]; $p=0,4045$ bzw. RR [95%-KI]: 1,58 [0,47;5,29]; $p=0,4591$).

Anhand des WPAI (Beeinträchtigung der Aktivitäten) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu „Ende der Behandlung“ (MWD [95%-KI]: -33,46 [-55,99;-10,93]; $p=0,006$). Zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Behandlungsende“ sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zu beobachten (MWD [95%-KI]: -0,63 [-21,35;20,09]; $p=0,950$).

Hinsichtlich des WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität) zeigen sich zu „Ende der Behandlung“ keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -11,37 [-43,94;21,20]; $p=0,462$). Auch zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Behandlungsende“ sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zu beobachten (MWD [95%-KI]: -5,20 [-12,66;2,27]; $p=0,152$).

Anhand des HCVTSat (allgemeine Patientenzufriedenheit) ist zu „Ende der Behandlung“ unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ein numerischer Vorteil hinsichtlich der Patientenzufriedenheit zu beobachten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist jedoch nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 3,20 [-0,32;6,72]; $p=0,0745$).

Auch in Hinblick auf den HCVTSat (zusammengesetzter Indexscore) zeigt sich zu „Ende der Behandlung“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,40 [-0,17;0,97]; $p=0,1698$).

Bei Bewertung und Diskussion der Ergebnisse in Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist zu beachten, dass in der hier betrachteten Population der vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion ohne Zirrhose die Zahl der Patienten insbesondere im Vergleichsarm (TVR+peg-IFN/RBV) sehr gering war. Zusammenfassend zeigt sich bei Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der unterschiedlichen Fragebögen, dass alle Responderanalysen zu den Zeitpunkten „Beh Behandlungswoche 12“ und „Ende der Behandlung“ numerische Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV zeigten, die statistisch nicht signifikant sind.

Bei Betrachtung der Veränderung des Score-Wertes lässt sich aber erkennen, dass für die Fragebögen HCVPRO, EQ-5D-5L Health Index Score, SF-36v2 (mentaler Summenscore) und WPAI (Beeinträchtigung der Aktivitäten) zu „Ende der Behandlung“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels auftraten, die zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Therapieende“ teilweise nicht mehr zu beobachten waren. Dies deutet auch bei der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten darauf hin, dass die gegenüber der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV beobachtete Beeinträchtigung der Lebensqualität, der Aktivitäten und der Behandlungszufriedenheit im Vergleichsarm, unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV, insbesondere im Behandlungszeitraum zum Tragen kommt. Für die Fragebögen HCVPRO und SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels auch 12 Wochen nach Therapieende.

Unerwünschte Ereignisse

Unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV litten 84,2% der vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion innerhalb der Beobachtungsphase an mindestens einem UE im Beobachtungszeitraum, unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV alle Patienten. Es liegt ein numerischer Vorteil zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV vor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (RR [95%-KI]: 0,85 [0,70;1,02]; p=0,0836).

SUE traten im Rahmen der Studie MALACHITE-II im Beobachtungszeitraum nicht auf.

Therapieabbrüche aufgrund UE wurden im Behandlungsarm mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei keinem Patienten beobachtet, im Vergleichsarm mit TVR+peg-IFN/RBV brachen 28,6% der Patienten die Therapie aufgrund UE ab. Auch hinsichtlich dieses Endpunktes liegt ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV vor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (RR [95%-KI]: 0,08 [0,00;1,49]; p=0,0904).

Unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV wurde bei keinem Patient ein Anämie-bedingtes Ereignis beobachtet, unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV traten Anämie-bedingte Ereignisse bei zwei Patienten (28,6%) auf. Auch hinsichtlich dieses Endpunktes liegt ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (RR [95%-KI]: 0,08 [0,00;1,49]; p=0,0904).

Hautausschläge (Rash) traten im Behandlungsarm mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 26,3% der Patienten auf, im Vergleichsarm mit TVR+peg-IFN/RBV bei 85,7% der Patienten. Bei

Betrachtung dieses Endpunktes zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels (RR [95%-KI]: 0,31 [0,14;0,69]; p=0,0043).

An mindestens einem Bilirubin-bedingten Ereignis litt unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ein Patient (5,3%), im Vergleichsarm traten diese Ereignisse nicht auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 1,20 [0,05;26,47]; p=0,9080).

Neutropenien traten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV nicht auf, unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei einem Patient (14,3%). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 0,13 [0,01;2,94]; p=0,2018).

Schwere Hautreaktionen, Leber-bezogene Ereignisse und Thrombozytopenien traten in der Population der vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion ohne Zirrhose weder unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV noch im Vergleichsarm auf.

Psychiatrische Erkrankungen traten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 26,3% der Patienten auf, unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV bei 71,4% der Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der psychiatrischen Erkrankungen ist statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (RR [95%-KI]: 0,37 [0,15;0,89]; p=0,0272).

Zusammenfassend zeigen sich in der Population der vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion bei den Endpunkten Hautausschläge (Rash) und psychiatrische Erkrankungen statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. In Hinblick auf die Gesamtrate der UE sowie auf das Auftreten von Therapieabbrüchen aufgrund UE, Anämie-bedingten Ereignissen, Bilirubin-bedingten Ereignissen und Neutropenien werden keine statistisch signifikanten, aber numerische Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. SUE, schwere Hautreaktionen, Leber-bezogene Ereignisse und Thrombozytopenien traten während der Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen nicht auf.

Während des Beobachtungszeitraums verstarb kein Patient in der Studie MALACHITE-II.

Subgruppenanalysen wurden aufgrund von geringen Patientenzahlen insbesondere im Vergleichsarm nicht durchgeführt.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel

gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-102: 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 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-104: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-106: 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 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-108: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT und weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
M10-351	nein	ja	abgeschlossen	Substudie 1: Einzeldosis DSV oder PBO Substudie 2: Wiederholte Verabreichung von DSV oder PBO an zwei aufeinanderfolgenden Tagen Substudie 3: Zwei Einzelgaben von DSV im Crossover-Design	Substudie 1: Gesunde Probanden Gruppe 1: 10 mg DSV oder PBO Gruppe 2: 25 mg DSV oder PBO Gruppe 3: 50 mg DSV oder PBO Gruppe 4: 100 mg DSV oder PBO Gruppe 5: 200 mg DSV oder PBO Gruppe 6: 400 mg DSV oder PBO Gruppe 7: 600 mg DSV oder PBO Gruppe 12: 900 mg DSV oder PBO Gruppe 13: 1.200 mg DSV oder PBO Gruppe 14: 1.600 mg DSV oder PBO Gruppe 15: 2.000 mg DSV oder PBO Gruppe 16: 2.400 mg DSV oder PBO Gruppe 17: 3.000 mg DSV oder PBO Substudie 2: HCV-infizierte Probanden, wiederholte Verabreichung an zwei Tagen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					Gruppe 8: 100 mg DSV QD oder PBO Gruppe 9: 200 mg DSV QD oder PBO Gruppe 10: 600 mg DSV QD oder PBO Gruppe 18: 1.200 mg DSV QD oder PBO Substudie 3: Gesunde Probanden, Einzelgabe (Nahrungsmittel-Wechselwirkung) Gruppe 11: 100 mg DSV unter nüchternen oder nicht-nüchternen Bedingungen
M10-380	nein	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 28 Tage Behandlungsphase: 28 Tage Nachbeobachtung: 14 Tage	Part I Arm 1 Gruppe 1: DSV (300 mg BID) für zwei Tage gefolgt von DSV (300 mg BID) + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 2: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage Arm 2 Gruppe 3: DSV 600 mg BID für zwei Tage gefolgt von DSV 600 mg BID + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 4: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage Arm 3 Gruppe 5: DSV 1.200 mg QD für zwei Tage gefolgt von DSV 1.200 mg QD +

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 6: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage Part II Arm 4 Gruppe 7: DSV 1.200 mg BID für zwei Tage gefolgt von DSV 1.200 mg BID + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 8: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage Arm 5 Gruppe 9: DSV 2.400 mg QD für zwei Tage gefolgt von DSV 2.400 mg QD + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 10: PBO für zwei Tage gefolgt von DSV 2.400 mg QD + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 11: PBO für zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage Arm 6 Gruppe 12: DSV 1.600 mg BID für zwei Tage gefolgt von DSV 1.600 mg BID + peg-IFN/RBV für 26 Tage vs. Gruppe 13: PBO für

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					zwei Tage gefolgt von PBO + peg-IFN/RBV für 26 Tage
M10-459	nein	ja	abgeschlossen	Follow-up Studie über 48 Wochen	Follow-up Studie ohne Medikation
M11-602	nein	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 28 Tage Behandlungsphase: Confinement Phase Tag 1 - 3 Monotherapie Tag 4 - Woche 12 Kombinations-therapie gefolgt von 36 Wochen peg-IFN/RBV = bis zu 48 Wochen Behandlung Nachbeobachtung: 48 Wochen	Gruppe A: Tag 1 - 3: PTV/r 50/100 mg QD Tag 4 - Woche 12: PTV/r 50/100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe B: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe C: Tag 1 - 3: PTV/r 100/100 mg QD Tag 4 - Woche 12: PTV/r 100/100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe D: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe E: Tag 1 - 3: PTV/r 200/100 mg QD Tag 4 - Woche 12: PTV/r 200/100 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe F: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe G: Tag 1 - 3: ABT-072 100 mg QD Tag 4 - Woche 12: ABT-072 100 mg QD + peg-IFN/RBV

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					vs. Gruppe H: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe I: Tag 1 - 3: ABT-072 300 mg QD Tag 4 - Woche 12: ABT-072 300 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe J: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe K: Tag 1 - 3: ABT-072 600 mg QD Tag 4 - Woche 12: ABT-072 600 mg QD + peg-IFN/RBV vs. Gruppe L: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe M: Tag 1 - 3: DSV 400 mg BID Tag 4 - Woche 12: DSV 400 mg BID + peg-IFN/RBV vs. Gruppe N: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV vs. Gruppe O: Tag 1 - 3: DSV 800 mg BID Tag 4 - Woche 12: DSV 800 mg BID + peg-IFN/RBV

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					vs. Gruppe P: Tag 1 - 3: PBO Tag 4 - Woche 12: PBO + peg-IFN/RBV
M11-646 (SAPPHIRE-I)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: doppelt verblindet: Arm A und B 12 Wochen offen: Arm B 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: 12 Wochen PBO gefolgt von OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)
M11-652 (AVIATOR)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Gruppe A: 8 Wochen Gruppe B - G: 12 Wochen Gruppe H - I: 24 Wochen Gruppe J - L: 12 Wochen Gruppe M - N: 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Kohorte 1 (unvorbehandelt): Gruppe A: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe B: PTV/r 150/100 mg + DSV +RBV vs. Gruppe C: PTV/r 100/100 mg + OBV +RBV vs. Gruppe D: PTV/r 200/100 mg + OBV +RBV vs. Gruppe E: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV vs. Gruppe F: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe G: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe H: PTV/r

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe I: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV Kohorte 2 (vorbehandelt): Gruppe J: PTV/r 200/100 mg + OBV +RBV vs. Gruppe K: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe L: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe M: PTV/r 100/100 mg + OBV + DSV +RBV vs. Gruppe N: PTV/r 150/100 mg + OBV + DSV +RBV
M12-746	nein	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm 1 (unvorbehandelt): PTV/r 250/100 mg QD + DSV 400 mg BID + RBV Arm 2 (unvorbehandelt): PTV/r 150/100 mg QD + DSV 400 mg BID + RBV Arm 3 (vorbehandelt): PTV/r 150/100 mg QD + DSV 400 mg BID + RBV
M12-999 (CORAL-I)	ja	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Lead in Phase: bis zu 14 Tage	Kohorte 1: Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
				Behandlungsphase: 12 bzw. 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Kohorte 2: Arm B: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen) Arm C: OBV/PTV/r+DSV (24 Wochen) Kohorte 3 (Patienten nach Lebertransplantation mit Zirrhose): Arm D: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen) Arm E: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) Kohorte 4 (3 – 6 Monate nach der Transplantation): Arm F: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) Arm G: OBV/PTV/r+DSV (12 Wochen) Arm H: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen) Kohorte 5 (>6 but <12 Monate nach der Transplantation): Arm I: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) Arm J: OBV/PTV/r+DSV (12 Wochen) Arm K: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen) Kohorte 6 (Patienten

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					mit Nieren-transplantation): Arm L: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) Arm M: OBV/PTV/r+DSV (12 Wochen)
M13-098 (SAPPHIRE-II)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: verblindet: Arm A und B 12 Wochen offen: Arm B 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: 12 Wochen PBO gefolgt von OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)
M13-099 (TURQUOISE-II)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A 12 Wochen Arm B 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. B: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)
M13-102	ja	ja	laufend	Follow-up Studie über 3 Jahre	Follow-up Studie ohne Medikation
M13-386	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 42 Tage Behandlungsphase: Monotherapie (OBV): 2 Tage Kombinations- therapie: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm 1: Tag eins und zwei: OBV 1,5 mg PTV/r 150/100 mg QD + OBV 1,5 mg + DSV 400 mg BID +RBV für 12 Wochen Arm 2: Tag eins und zwei: OBV ≤50 mg PTV/r 150/100 mg QD + OBV ≤50 mg + DSV 400 mg BID +RBV für 12 Wochen Arm 3: Tag eins und zwei: OBV ≤50 mg PTV/r 150/100 mg QD + OBV ≤50 mg + DSV 400 mg BID +RBV für 12 Wochen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					Arm 4: Tag eins und zwei: OBV $\leq$ 50 mg PTV/r 150/100 mg QD + OBV $\leq$ 50 mg + DSV 400 mg BID +RBV für 12 Wochen
M13-389 (PEARL-II)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm 1: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm 2: OBV/PTV/r+DSV (12 Wochen)
M13-595	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: drei Tage Monotherapie mit ABT-493 oder ABT-530 gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+ DSV +RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen (bis zu 12 Wochen nach Abschluss der peg- IFN-Therapie für Patienten mit Add- on peg-IFN)	Substudie 1 mit 6 Armen (n = 48): - Arme 1 – 4 und Arm 11 (unvorbehandelte GT-1-Patienten ohne Zirrhose): drei Tage ABT-493 (100, 400, 700, $\leq$ 700 mg) gefolgt von OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 oder 24 Wochen - Arm 5 (unvorbehandelte GT-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose): drei Tage ABT-493 ($\leq$ 700 mg) gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV Substudie 2 mit 6 Armen: - Arme 6 – 9 und Arm 12 (unvorbehandelte GT-1-Patienten ohne Zirrhose): drei Tage ABT-530 (15, 120, 400, $\leq$ 400 mg) gefolgt von 12 oder 24 Wochen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					OBV/PTV/r+DSV +RBV - Arm 10 (unvorbehandelte GT-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose): drei Tage ABT-530 (≤ 400 mg) gefolgt von 12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV
M13-774 (MALACHITE-I)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A, C und D: 12 Wochen Arm B und E (TVR): 12 Wochen gefolgt von 12 Wochen oder 36 Wochen peg-IFN/RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A (GT-1a): OBV/PTV/r+DSV +RBV vs. Arm B (GT-1a): TVR+peg-IFN/RBV vs. Arm C (GT-1b): OBV/PTV/r+DSV +RBV vs. Arm D (GT-1b): OBV/PTV/r+DSV vs. Arm E (GT-1b): TVR+peg-IFN/RBV
M13-862 (MALACHITE-II)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A und B: 12 Wochen Für Arms B (TVR) gefolgt von 12 Wochen oder 36 Wochen peg-IFN/RBV Nachbeobachtung: 48 Wochen	Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV vs. Arm B: TVR+peg-IFN/RBV
M13-961 (PEARL-III)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Patienten mit unvorbehandelter GT-1b-Infektion Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					Arm B: OBV/PTV/r+DSV +PBO (12 Wochen)
M14-002 (PEARL-IV)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Patienten mit unvorbehandelter GT- 1a-Infektion Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +PBO (12 Wochen)
M14-004 (TURQUOISE-I)	ja	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: Arm A: 12 Wochen Arm B: 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Teil 1a/Phase II (Patienten mit stabiler ATV- oder RAL- enthaltener ART) Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen) Teil 1b/Phase II (Patienten mit stabiler DRV-enthaltener ART [QD]) Arm C: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) (weiterhin DRV QD) vs. Arm D: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) (Wechsel zu DRV BID) Teil 2/Phase III Arm A: OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen) vs. Arm B: OBV/PTV/r+DSV

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
					+RBV (24 Wochen)
M14-103	ja	ja	abgeschlossen	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	OBV/PTV/r+DSV +RBV
M14-222 (TOPAZ-II)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 42 Tage Behandlungsphase: 12 bzw. 24 Wochen für vorbehandelte GT-1a-Patienten (Non-Responder oder Null- Responder mit kompensierter Zirrhose) Nachbeobachtung: 260 Wochen	HCV-GT-1a- Infizierte: OBV/PTV/r+DSV +RBV HCV-GT-1b- Infizierte ohne Zirrhose: OBV/PTV/r+DSV HCV-GT-1b- Infizierte mit kompensierter Zirrhose: OBV/PTV/r+DSV +RBV
M14-226 (RUBY-I)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 - 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Kohorte 1 (F0 - F3): GT-1b N = 10 GT-1a N = 10 oder Kohorte 2 (F0 - F4): GT-1b N = 10 GT-1a N = 10
M14-227 (TURQUOISE-CPB)	nein	ja	geplant	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 - 24 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	Gruppe 1 (GT-1b): OBV/PTV/r+DSV +RBV 12 Wochen Gruppe 2 (GT-nicht- 1b): OBV/PTV/r+DSV +RBV 24 Wochen
M14-252 (TURQUOISE-IV)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Einarmige Studie: OBV/PTV/r+DSV +RBV

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme*
M14-423 (TOPAZ-I)	nein	ja	geplant	Screening: bis zu 42 Tage Behandlungsphase: 12 - 24 Wochen Nachbeobachtung: 260 Wochen	GT-1a-Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (unvorbehandelt oder vorbehandelt [Partial-Responder, Relapser, Breakthrough, IFN-intolerant]): OBV/PTV/r/+DSV +RBV 12 Wochen GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose (vorbehandelt [Null-Responder, Non-Responder]): OBV/PTV/r/+DSV +RBV 24 Wochen GT-1b-Patienten ohne Zirrhose: OBV/PTV/r/+DSV 12 Wochen GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose: OBV/PTV/r/+DSV +RBV 12 Wochen
M14-490 (TURQUOISE-III)	nein	ja	laufend	Screening: bis zu 42 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Einarmige Studie OBV/PTV/r/+DSV
Transplant_AB-1	nein	nein	geplant	nicht angegeben	nicht angegeben
BHC-ABT-001	nein	nein	geplant	nicht angegeben	nicht angegeben
* Die Dosierung entspricht OBV/PTV/r 25 mg/150 mg/100 mg QD, DSV 250 mg BID, RBV 1.000 mg - 1.200 mg sofern nicht anders angegeben. Abkürzungen: ART: antiretrovirale Therapie; ATV: Atazanavir; BID: zweimal täglich; DRV: Darunavir; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; IFN: Interferon; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; QD: einmal täglich; r: Ritonavir; RAL: Raltegravir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-108 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-108 enthält RCT und weitere Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Angaben bilden den Informationsstand zum 04. November 2014 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-108 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-109: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
M10-351	Die Verabreichung von DSV als Monotherapie entspricht nicht der Zulassung.
M10-380	Die Verabreichung von DSV als Monotherapie oder in Kombination mit peg-IFN/RBV entspricht nicht der Zulassung.
M10-459	In der Follow-up Studie wurde keine Studienmedikation verabreicht.
M11-602	Die Verabreichung von PTV/r oder DSV als Monotherapie oder in Kombination mit peg-IFN/RBV entspricht nicht der Zulassung.
AVIATOR	DSV wurde nicht in der zugelassenen Dosierung verabreicht.
M12-746	Die Verabreichung von PTV/r in Kombination mit DSV entspricht nicht der Zulassung.
M13-102	In der Follow-up Studie wurde keine Studienmedikation verabreicht.
M13-386	DSV wurde nicht in der zugelassenen Dosierung verabreicht.
M13-595	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.
TOPAZ-II	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.
RUBY-I	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.
TURQUOISE-CPB	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.
TURQUOISE-IV	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.
TOPAZ-I	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.
TURQUOISE-III	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.
Transplant_ABT-1	Einzelbehandlung.
BHC-ABT-001	Einzelbehandlung.
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie

viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

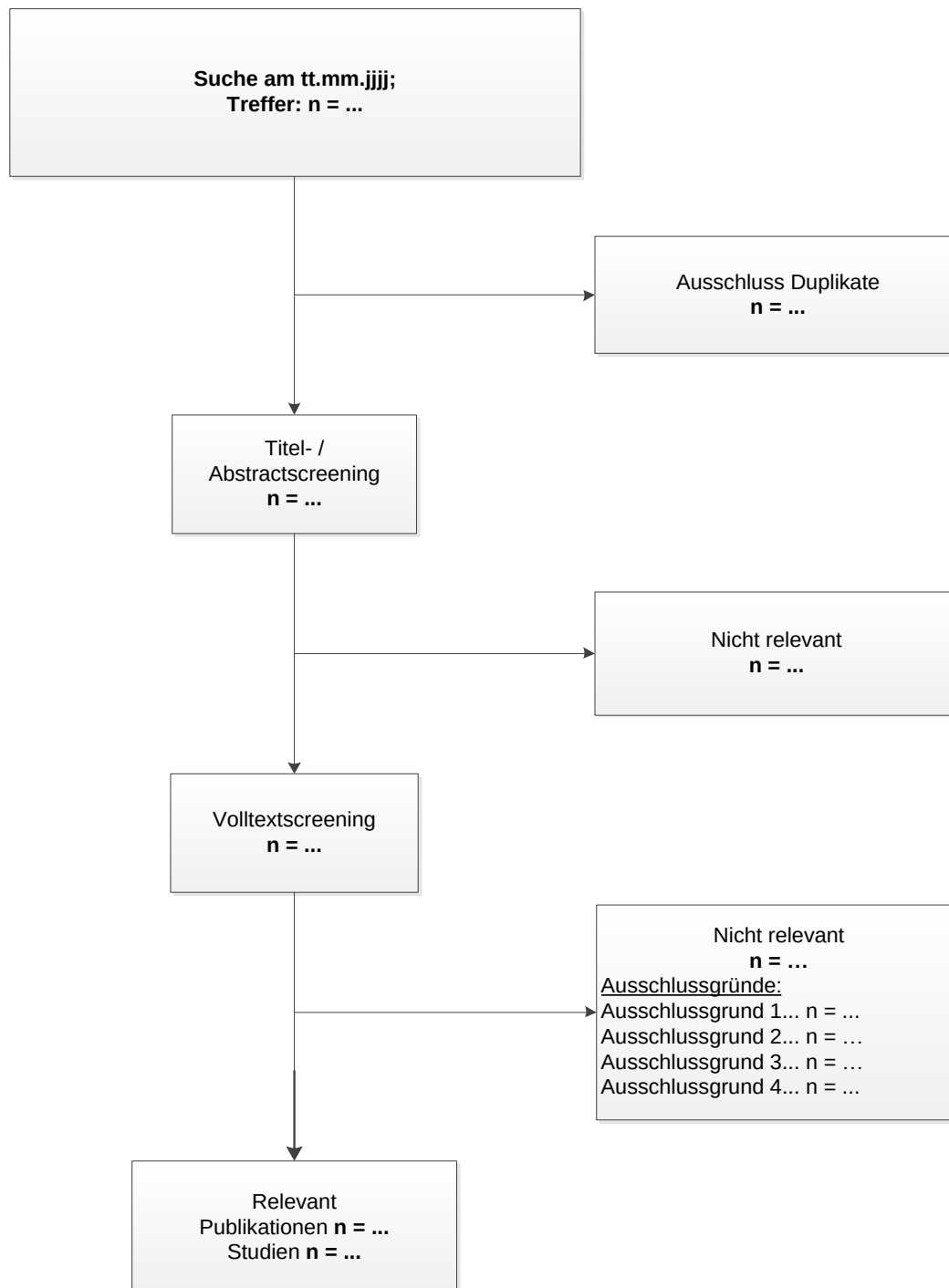


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche vom 04. November 2014 nach dem zu bewertenden Arzneimittel DSV in Kombination mit OBV/PTV/r wurden nach Ausschluss der Duplikate (n=44) 350 Treffer identifiziert, die auf Grundlage von Titel und Abstract nach

den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-16) überprüft wurden. Abbildung 4 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche.

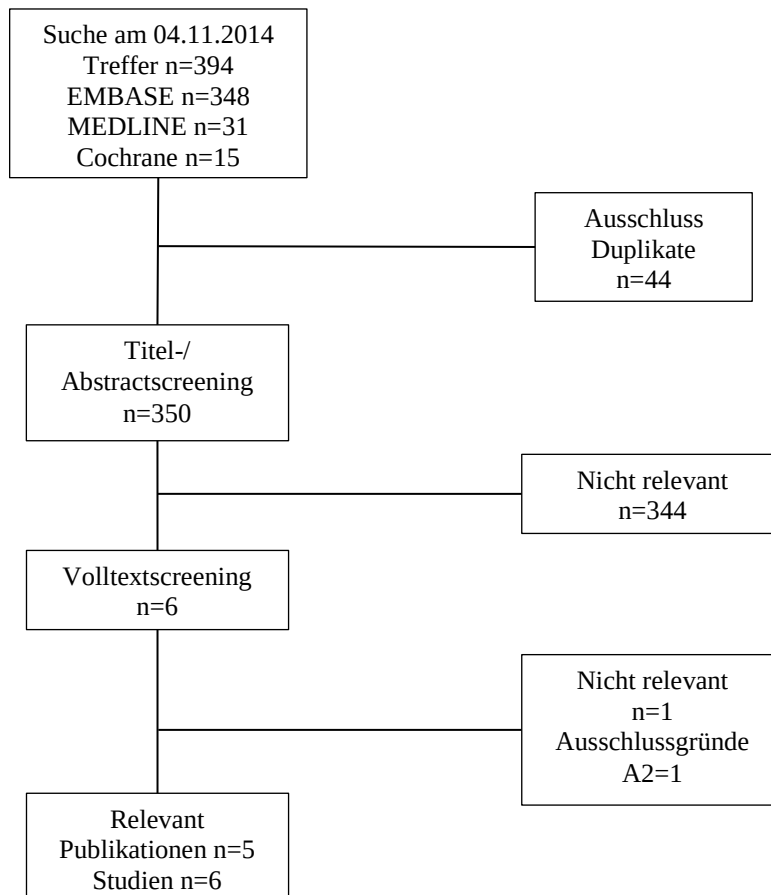


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach RCT und weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden fünf Publikationen identifiziert. Die Artikel beschreiben Ergebnisse der Studien SAPHIRE-I [115], SAPHIRE-II [116], PEARL-II [117], PEARL-III, PEARL-IV [118] und TURQUOISE-II [119].

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 4-108) 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 4-110: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
MALACHITE-I*	clinicaltrials.gov [99] EU-CTR [100] WHO-ICTRP [101]	ja	nein	laufend
MALACHITE-II*	clinicaltrials.gov [102] EU-CTR [103] WHO-ICTRP [104]	ja	nein	laufend
SAPPHIRE-I	clinicaltrials.gov [120] EU-CTR [121] ICTRP [122] PharmNet.Bund [123]	ja	ja	abgeschlossen
SAPPHIRE-II	clinicaltrials.gov [124] EU-CTR [125] ICTRP [126] PharmNet.Bund [127]	ja	ja	abgeschlossen
PEARL-II	clinicaltrials.gov [128] EU-CTR [129] ICTRP [130]	ja	nein	abgeschlossen
PEARL-III	clinicaltrials.gov [131] EU-CTR [132] ICTRP [133]	ja	ja	abgeschlossen
PEARL-IV	clinicaltrials.gov [134] EU-CTR [135] ICTRP [136]	ja	ja	abgeschlossen
TURQUOISE-II	clinicaltrials.gov [137] EU-CTR [138] ICTRP [139] PharmNet.Bund [140]	ja	ja	abgeschlossen
CORAL-I	clinicaltrials.gov [141] EU-CTR [142] ICTRP [143] PharmNet.Bund [144]	ja	nein	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)
TURQUOISE-I	clinicaltrials.gov [145] ICTRP [146]	ja	nein	laufend
M14-103	clinicaltrials.gov [147] ICTRP [148]	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. * Die Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II werden in Abschnitt 4.3.1 beschrieben.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-110 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche nach relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 04. November 2014 durchgeführt.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) 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 4-111: 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])	Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a und 1b-Patienten ohne Zirrhose						
MALACHITE-I*	nein	ja	nein	nein	ja [99-101]	nein
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a und 1b-Patienten ohne Zirrhose						
MALACHITE-II*	nein	ja	nein	nein	ja [102-104]	nein
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose						
PEARL-III	ja	ja	nein	ja [149]	ja [131-133]	ja [118]
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose						
PEARL-II	ja	ja	nein	ja [150]	ja [128-130]	ja [117]
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose						
PEARL-IV	ja	ja	nein	ja [151]	ja [134-136]	ja [118]
SAPPHIRE-I	ja	ja	nein	ja [152]	ja [120-123]	ja [115]
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose						
SAPPHIRE-II	ja	ja	nein	ja [153]	ja [124-127]	ja [116]
Studie an vorbehandelten und unvorbehandelten HCV-GT-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose						
TUQUOISE-II	ja	ja	nein	ja [154]	ja [137-140]	ja [119]
Studie an HCV-GT-1-Patienten nach Transplantation						
CORAL-I/ Kohorte-1	ja	ja	nein	ja [155]	ja [141-144]	nein
Studie an unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-GT-1-HIV-ko-infizierten Patienten						
TURQUOISE-I	nein	ja	nein	ja [156]	ja [145, 146]	nein
Zusätzlich betrachtet zu den Patientenpopulationen der eigentlichen Fragestellung: Studie an HCV-GT-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie						
M14-103	ja	ja	nein	ja [157]	ja [147, 148]	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. * Die Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II werden in Abschnitt 4.3.1 beschrieben. Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus						

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 4-112: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose						
PEARL-III	Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase III Studie	Erwachsene (18 - 70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (GT-1b), unvorbehandelt, ohne Zirrhose	N=210 OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen N=209 OBV/PTV/r+DSV +PBO für 12 Wochen	Screening: maximal 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbehandlungsphase: 48 Wochen Gesamtstudien-dauer: bis zu 60 Wochen von Behandlungsbeginn an	Start: erster Patient erste Visite: 11. Dezember 2012 Ende: letzter Patient letzte Visite: 12. Dezember 2013 (für primäre Analyse) durchgeführt in 50 Zentren in Österreich, Belgien, Spanien, Ungarn, Israel, Italien, Polen, Portugal, Rumänien, Russische Föderation und USA.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Wirksamkeit: Nicht-Unterlegenheit bei SVR ₁₂ -Raten in beiden Armen gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR in Kombination mit peg-IFN/RBV Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Wirksamkeit: Überlegenheit bei SVR ₁₂ -Raten in beiden Armen gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR in Kombination mit peg-IFN/RBV

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose						
PEARL-II	Randomisierte, offene, multizentrische und multinationale Phase III Studie	Erwachsene (18 -70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (GT-1b), ohne Zirrhose Vorbehandlung mit peg-IFN in Kombination mit RBV (mindestens 12 Wochen)	N=92 OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen N=95 OBV/PTV/r+DSV für 12 Wochen	Screening: maximal 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbehandlungsphase: 48 Wochen Gesamtstudien-dauer: bis zu 60 Wochen von Behandlungsbeginn an	Start: erster Patient erste Visite: 14. Januar 2012 Ende: letzter Patient letzte Visite: 16. Januar 2014 (für primäre Analyse) durchgeführt in 43 Zentren in USA, Österreich, Belgien, Italien, Portugal, Puerto Rico, Schweden, Schweiz, Niederlande und Türkei.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Wirksamkeit: Nicht-Unterlegenheit bei SVR ₁₂ -Raten in beiden Armen gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR in Kombination mit peg-IFN/RBV Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Wirksamkeit: Überlegenheit bei SVR ₁₂ -Raten in beiden Armen gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR in Kombination mit peg-IFN/RBV

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose						
PEARL-IV	Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase III Studie	Erwachsene (18 - 70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (GT-1a), unvorbehandelt, ohne Zirrhose	N=100 OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen N=205 OBV/PTV/r+DSV +PBO für 12 Wochen	Screening: maximal 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbehandlungsphase: 48 Wochen Gesamtstudien-dauer: bis zu 60 Wochen von Behandlungsbeginn an	Start: erster Patient erste Visite: 14. März 2013 Ende: letzter Patient letzte Visite: 12. Dezember 2013 (für primäre Analyse) durchgeführt in 53 Zentren in USA, Kanada und Vereinigtes Königreich.	<u>Primärer Endpunkt</u> Wirksamkeit: Nicht-Unterlegenheit bei SVR ₁₂ -Raten in beiden Armen gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> Wirksamkeit: Überlegenheit bei SVR ₁₂ -Raten in beiden Armen gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV
SAPPHIRE-I	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische und multinationale Phase III Studie	Erwachsene (18 - 70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (GT-1a und 1b), unvorbehandelt, ohne Zirrhose	N=477 OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen N=159 PBO für	Screening: maximal 35 Tage Doppelblinde Behandlungsphase: 12 Wochen, Open-label Behandlungsphase: 12 Wochen	Start: erster Patient erste Visite: 27. November 2012 Ende: letzter Patient letzte Visite:	<u>Primärer Endpunkt</u> Wirksamkeit: Nicht-Unterlegenheit bei SVR ₁₂ -Raten nach 12 Wochen Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
			OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen danach: OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen	(für Patienten, die für die Placebo-Behandlungsgruppe randomisiert wurden) Nachbehandlungsphase: 36 Wochen (für alle Patienten, die Studienmedikation erhielten) Gesamtstudien-dauer: bis zu 60 Wochen von Behandlungsbeginn an	04. November 2013 (für primäre Analyse) durchgeführt in 79 Zentren in USA, Australien, Österreich, Kanada, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Neuseeland, Spanien, Schweden, Schweiz und Vereinigtes Königreich.	historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse bei Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber PBO für 12 Wochen keine patientenrelevanten sekundären Endpunkte
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose						
SAPPHIRE-II	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische und multinationale Phase III Studie	Erwachsene (18 - 70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (GT-1), vorbehandelt, ohne Zirrhose Vorbehandlung mit peg-IFN in Kombination mit RBV	N=297 OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen N=98 PBO für OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen danach: OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen	Screening: maximal 35 Tage Doppelblinde Behandlungsphase: 12 Wochen, offene Behandlungsphase: 12 Wochen (für Patienten, die für die Placebo-Behandlungsgruppe randomisiert wurden)	Start: erster Patient erste Visite: 14. November 2012 Ende: letzter Patient letzte Visite: 03. Dezember 2013 (für primäre Analyse) durchgeführt in	<u>Primärer Endpunkt</u> Wirksamkeit: Vergleich Anteil der Patienten mit SVR ₁₂ nach 12 Wochen Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV Sicherheit und Verträglichkeit:

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				Nachbehandlungsphase: 36 Wochen (für alle Patienten, die Studienmedikation erhielten) Gesamtstudien-dauer: bis zu 60 Wochen von Behandlungsbeginn an	76 Zentren in Australien, Kanada, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Mexiko, Niederlande, Portugal, Russland, Spanien, Vereinigtes Königreich und USA/Puerto Rico.	Unerwünschte Ereignisse bei Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber PBO für 12 Wochen keine patientenrelevanten sekundären Endpunkte
Studie an unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-GT-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose						
TURQUOISE-II	Randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase III Studie	Erwachsene (18 - 70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (GT-1) und Zirrhose (unvorbehandelt und vorbehandelt) Vorbehandlung mit peg-IFN in Kombination mit RBV	N=209 OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen N=172 OBV/PTV/r+DSV +RBV für 24 Wochen	Screening: maximal 35 Tage Behandlungsphase: entweder 12 Wochen oder 24 Wochen Nachbehandlungsphase: 48 Wochen Gesamtstudien-dauer: bis zu 72 Wochen von Behandlungsbeginn an	Start: erster Patient erste Visite: 24. Oktober 2012 Ende: letzter Patient letzte Visite: 24. Januar 2014 (für primäre Analyse) durchgeführt in 78 Zentren in USA, Puerto Rico,	<u>Primärer Endpunkt</u> Wirksamkeit: Vergleich Anteil der Patienten mit SVR ₁₂ nach 12 oder 24 Wochen Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV Sicherheit und Verträglichkeit:

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
					Kanada, Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und Vereinigtes Königreich.	Unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Vergleich der SVR ₁₂ Raten zwischen dem 12-wöchigen und dem 24-wöchigen Behandlungsarm Weitere patientenrelevante Endpunkte: gesundheitsbezogene Lebensqualität
Studie an HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation						
CORAL-I/ Kohorte-1	Offene, multizentrische Phase II Studie	Erwachsene (18 - 70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (GT-1), nach Lebertransplantation aufgrund der HCV-Infektion	<u>Kohorte 1 (N=34):</u> OBV/PTV/r+DSV +RBV für 24 Wochen	Screening und Lead-in-Phase: maximal 35 Tage Behandlungsphase: 24 Wochen Nachbehandlungsphase: 48 Wochen Gesamtstudien-dauer: bis zu 72 Wochen von Behandlungsbeginn an	Keine Angabe zum Zeitraum der Durchführung. durchgeführt in 10 Zentren in USA und Spanien (Kohorte 1)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Sicherheit und Effektivität (Anteil der Patienten mit SVR ₁₂) 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse keine patientenrelevanten sekundären Endpunkte

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie an HCV-GT-1-HIV-ko-infizierten Patienten						
TURQUOISE-I	Randomisierte, offene, multizentrische Phase II/III Studie	Erwachsene (18 - 70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (GT-1) mit HIV-Ko-Infektion, unvorbehandelt und vorbehandelt mit und ohne Zirrhose	<u>Phase II Pilot Kohorte (N= 63):</u> OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen (N=31) und 24 Wochen (N=32) <u>Phase III Kohorte (N=ca. 240):</u> OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen und 24 Wochen Die Erhebung 2 ist noch nicht abgeschlossen.	Screening und Lead-in-Phase: maximal 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen oder 24 Wochen Nachbehandlungsphase: 48 Wochen Gesamtstudien-dauer: bis zu 72 Wochen von Behandlungsbeginn an	Keine Angabe zu Zeitraum und Ort der Durchführung	<u>Primärer Endpunkt:</u> Sicherheit der Behandlung über 12 Wochen und 24 Wochen und Anteil der Patienten mit SVR ₁₂ innerhalb des 12- bzw. 24-wöchigen Behandlungsarms verglichen mit der historischen SVR-Rate einer peg-IFN/RBV-Therapie in der entsprechenden Population Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Vergleich der SVR ₁₂ Raten zwischen dem 12-wöchigen und dem 24-wöchigen Behandlungsarm

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Zusätzlich betrachtet zu den Patientenpopulationen der eigentlichen Fragestellung: Studie an HCV-GT-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie						
M14-103	Einarmige, offene, multizentrische Phase II Studie	Erwachsene (18 -70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV- Infektion (GT-1), unvorbehandelt, ohne Zirrhose, mit Opioid- Ersatztherapie (Methadon oder Buprenorphin± Naloxon)	N=38 OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen	Screening: maximal 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbehandlungs- phase: 48 Wochen Gesamtstudien- dauer: bis zu 60 Wochen von Behandlungsbeginn an	Start: erster Patient erste Visite: 30. April 2013 Ende: letzter Patient letzte Visite: 23. Dezember 2013 (für primäre Analyse) durchgeführt in 8 Zentren in USA,	<u>Primärer Endpunkt:</u> Sicherheit und Effektivität (Anteil der Patienten mit SVR ₁₂) 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse keine patientenrelevanten sekundären Endpunkte
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; SVR ₁₂ : dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen; TVR: Telaprevir						

Tabelle 4-113: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Kontrollgruppe	Behandlungscharakteristika
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose				
PEARL-III	<u>Woche 1 - 12:</u> ^{a)} OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^{b)}	<u>Woche 1 - 12:</u> OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID PBO oral BID	---	<u>Behandlungsdauer:</u> 12 Wochen <u>Nachbehandlungsdauer:</u> 48 Wochen
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose				
PEARL-II	<u>Woche 1 - 12:</u> ^{a)} OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^{b)}	<u>Woche 1 - 12:</u> OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID	---	<u>Behandlungsdauer:</u> 12 Wochen <u>Nachbehandlungsdauer:</u> 48 Wochen
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose				
PEARL-IV	<u>Woche 1 - 12:</u> OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^{b)}	<u>Woche 1 - 12:</u> ^{a)} OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID PBO oral BID	---	<u>Behandlungsdauer:</u> 12 Wochen <u>Nachbehandlungsdauer:</u> 48 Wochen
SAPPHIRE-I	<u>Woche 1 - 12:</u> OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD	<u>Woche 1 - 12:</u> PBO für OBV oral QD/PTV oral QD/r oral QD	---	<u>Behandlungsdauer:</u> 12 Wochen

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Kontrollgruppe	Behandlungscharakteristika
	r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^{b)}	PBO für DSV oral BID PBO für RBV oral BID <u>Woche 13 - 24:</u> OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^{b)}		<u>Nachbehandlung:</u> Gefolgt von einer 12-wöchigen OBV/PTV/r+DSV/RBV-Behandlung in der Placebogruppe
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose				
SAPPHIRE-II	<u>Woche 1 - 12:</u> OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^{b)}	<u>Woche 1 - 12:</u> PBO für OBV oral QD/PTV oral QD/r oral QD PBO für DSV oral BID PBO für RBV oral BID <u>Woche 13 - 24:</u> OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^{b)}	---	<u>Vorbehandlung:</u> Abgeschlossene peg-IFN/RBV- Behandlung <u>Behandlungsdauer:</u> 12 Wochen <u>Nachbehandlung:</u> Gefolgt von einer 12-wöchigen OBV/PTV/r+DSV/RBV-Behandlung in der Placebogruppe

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Kontrollgruppe	Behandlungscharakteristika
Studie an unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-GT-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II	<u>Woche 1 - 12:</u> OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^{b)}	<u>Woche 1 - 24:</u> OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^{b)}	---	<u>Behandlungsdauer:</u> 12 Wochen oder 24 Wochen <u>Nachbehandlungsdauer:</u> 48 Wochen
Studie an HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation				
CORAL-I/Kohorte-1	<u>Kohorte 1/Arm A:</u> <u>Woche 1 - 24:</u> OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^{b)}	---	---	<u>Behandlungsdauer:</u> 24 Wochen <u>Nachbehandlungsdauer:</u> 48 Wochen
Studie an HCV-GT-1-HIV-ko-infizierten Patienten				
TURQUOISE-I	<u>Phase II Pilot Kohorte:</u> <u>Arm A:</u> <u>Woche 1 - 12:</u> OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^{b)}	<u>Phase III Kohorte:</u> <u>Arm A:</u> <u>Woche 1 - 12:</u> OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^{b)}	---	<u>Behandlungsdauer:</u> 12 Wochen oder 24 Wochen <u>Nachbehandlungsdauer:</u> 48 Wochen

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

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Kontrollgruppe	Behandlungscharakteristika
	<u>Arm B:</u> <u>Woche 1 - 24:</u> OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^b	<u>Arm B:</u> <u>Woche 1 - 24:</u> OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^b		
Zusätzlich betrachtet zu den Patientenpopulationen der eigentlichen Fragestellung: Studie an HCV-GT-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie				
M14-103	<u>Woche 1 - 12:</u> OBV oral 25 mg QD PTV oral 150 mg QD r oral 100 mg QD DSV oral 250 mg BID RBV oral 1.000 oder 1.200 mg/Tag BID ^{b)}	---	---	<u>Behandlungsdauer:</u> 12 Wochen <u>Nachbehandlungsdauer:</u> 48 Wochen
a) Behandlung erfolgte nicht zulassungskonform gemäß Fachinformation b) RBV-Gabe erfolgte gewichtsbasiert Abkürzungen: BID: zweimal täglich; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; QD: einmal täglich; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

Tabelle 4-114: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m n (%)	Geografische Region Europa / Nordamerika / Australien, Neuseeland n (%)	IL28B-Genotyp n (%)		
Studienarm					CC	CT	TT
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
PEARL-III ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +PBO	209	49,2 (12,03)	123 (58,9)/86 (41,1)	162 (77,5)/47 (22,5)/0 (0,0)	44 (21,1)	132 (63,2)	33 (15,8)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose							
PEARL-II ^{b)} OBV/PTV/r+DSV	95	54,2 (10,51)	38 (40,0)/57 (60,0)	76 (80,0)/19 (20,0)/0 (0,0)	7 (7,4)	67 (70,5)	21 (22,1)
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
PEARL-IV ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	100	51,6 (10,99)	30 (30,0)/70 (70,0)	8 (8,0)/92 (92,0)/0 (0,0)	31 (31,0)	58 (58,0)	11 (11,0)
SAPPHIRE-I ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	322	49,5 (10,86)	119 (37,0)/203 (63,0)	113(35,1)/187(58,1)/22(6,8)	106(32,9)	170 (52,8)	46 (14,3)
PBO	105	51,9 (9,30)	52 (49,5)/53 (50,5)	32(30,5)/60(57,1)/13(12,4)	36 (34,3)	53 (50,5)	16 (15,2)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose							
SAPPHIRE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	173	52,8 (8,52)	73 (42,2)/100 (57,8)	64 (37,0)/100 (57,8)/9 (5,2)	27 (15,6)	111 (64,2)	35 (20,2)
PBO	57	54,3 (7,58)	17 (29,8)/40 (70,2)	30 (52,6)/25 (43,9)/2 (3,5)	5 (8,8)	41 (71,9)	11 (19,3)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose							
TURQUOISE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	22	59,0 (7,64)	5 (22,7) / 17 (77,3)	13 (59,1) / 9 (40,9) / 0 (0,0)	4 (18,2)	13 (59,1)	5 (22,7)

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

Studie	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m n (%)	Geografische Region Europa / Nordamerika / Australien, Neuseeland n (%)	IL28B-Genotyp n (%)		
Studienarm					CC	CT	TT
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose							
TURQUOISE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	46	59,5 (7,83)	18 (39,1) / 28 (60,9)	36 (78,3) / 10 (21,7) / 0 (0,0)	6 (13,0)	32 (69,6)	8 (17,4)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose							
TURQUOISE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	56	56,4 (6,42)	16(28,6) / 40 (71,4)	16 (28,6) / 40 (71,4) / 0 (0,0)	16 (28,6)	31 (55,4)	9 (16,1)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose							
TURQUOISE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	65	56,7 (8,30)	16 (24,6) / 49 (75,4)	29 (44,6) / 36 (55,4) / 0 (0,0)	9 (13,8)	44 (67,7)	12 (18,5)
Studie an HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation							
CORAL-I/Kohorte-1 ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	34	59,6 (6,62)	7 (20,6)/27 (79,4)	k.A.	8 (23,5)	18 (52,9)	8 (23,5)
Studie an HCV-GT-1-HIV-ko-infizierten Patienten							
TURQUOISE-I ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	31	50,9 (6,04)	2 (6,5) / 29 (93,5)	k.A.	5 (16,1)	16 (51,6)	10 (32,3)
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	32	50,9 (8,32)	3 (9,4) / 29 (90,6)	k.A.	7 (21,9)	20 (62,5)	5 (15,6)

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

Studie	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m n (%)	Geografische Region Europa / Nordamerika / Australien, Neuseeland n (%)	IL28B-Genotyp n (%)		
Studienarm					CC	CT	TT
Zusätzlich betrachtet zu den Patientenpopulationen der eigentlichen Fragestellung: Studie an HCV-GT-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie							
M14-103 ^{b)}							
OBV/PTV/r+DSV +RBV	38	48,2 (11,0)	13 (34,2)/25 (65,8)	0 (0,0)/38 (100)/0 (0,0)	12 (31,6)	22 (57,9)	4 (10,5)
^{a)} Safety-Population (wie im SAP präspezifiziert); ^{b)} ITT-Population (wie im SAP präspezifiziert); Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; IL28B: Interleukin 28B; k.A.: keine Angabe; m: männlich; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; w: weiblich							

Tabelle 4-115: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie	N	HCV-RNA <800.000 IU/mL / ≥800.000 IU/mL n (%)	HCV-Subgenotyp n (%)	METAVIR-Score (Baseline-Fibrosestatus) F0 - F1/F2/≥F3 n (%)	Studien- abbrecher ^{c)} n (%)	BMI <30 kg/m² ≥30 kg/m² n (%)
Gruppe						
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose						
PEARL-III ^{a)}						
OBV/PTV/r+DSV +PBO	209	61 (29,2) / 148 (70,8)	1a: 0 (0,0) 1b: 209 (100,0) Andere: 0 (0,0)	141 (67,8)/47 (22,6)/ 20 (9,6) ^{d)}	1 (0,5)	168 (80,4) / 41 (19,6)

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

Studie Gruppe	N	HCV-RNA <800.000 IU/mL / ≥800.000 IU/mL n (%)	HCV-Subgenotyp n (%)	METAVIR-Score (Baseline-Fibrosestatus) F0 - F1/F2/≥F3 n (%)	Studien- abbrecher ^{c)} n (%)	BMI <30 kg/m ² ≥30 kg/m ² n (%)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose						
PEARL-II ^{b)} OBV/PTV/r+DSV	95	9 (9,5) / 86 (90,5)	1a: 1 (1,1) 1b: 93 (97,9) Andere: 1 (1,1)	61 (64,2)/21 (22,1)/13 (13,7)	0 (0,0)	73 (76,8) / 22 (23,2)
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose						
PEARL-IV ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	100	8 (8,0) / 92 (92,0)	1a: 100 (100,0) 1b: 0 (0,0) Andere: 0 (0,0)	63 (63,0)/21 (21,0)/16 (16,0)	0 (0,0)	79 (79,0) / 21 (21,0)
SAPPHIRE-I ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	322	67 (20,8) / 255 (79,2)	1a: 322 (100,0); 1b: 0 (0,0); Andere: 0 (0,0)	240 (74,5)/51 (15,8)/31 (9,6)	k.A.	267 (82,9) / 55 (17,1)
PBO	105	19 (18,1) / 86 (81,9)	1a: 105 (100,0); 1b: 0 (0,0); Andere: 0 (0,0)	81 (77,1)/ 13 (12,4)/11 (10,5)	k.A.	81 (77,1) / 24 (22,9)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose						
SAPPHIRE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	173	17 (9,8) / 156 (90,2)	1a: 173 (100,0); 1b: 0 (0,0); Andere: 0 (0,0)	103 (59,5)/41 (23,7)/29 (16,8)	k.A.	134 (77,5) / 39 (22,5)
PBO	57	3 (5,3) / 54 (94,7)	1a: 57 (100,0); 1b: 0 (0,0); Andere: 0 (0,0)	39 (68,4)/ 6 (10,5)/12 (21,1)	k.A.	44 (77,2) / 13 (22,8)

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

Studie Gruppe	N	HCV-RNA <800.000 IU/mL / ≥800.000 IU/mL n (%)	HCV-Subgenotyp n (%)	METAVIR-Score (Baseline-Fibrosestatus) F0 - F1/F2/≥F3 n (%)	Studien- abbrecher ^{c)} n (%)	BMI <30 kg/m² ≥30 kg/m² n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose						
TURQUOISE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	22	5 (22,7) / 17 (77,3)	1a: 0 (0,0); 1b: 22 (100,0)	nicht zutreffend ^{e)}	k.A.	20 (90,9) / 2 (9,1)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose						
TURQUOISE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	46	8 (17,4) / 38 (82,6)	1a: 0 (0,0); 1b: 46 (100,0)	nicht zutreffend ^{e)}	k.A.	35 (76,1) / 11 (23,9)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose						
TURQUOISE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	56	9 (16,1) / 47 (83,9)	1a: 56 (100,0), 1b 0 (0,0)	nicht zutreffend ^{e)}	k.A.	41 (73,2) / 15 (26,8)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose						
TURQUOISE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	65	5 (7,7) / 60 (92,3)	1a: 65 (100,0) / 1b: 0 (100,0)	nicht zutreffend ^{e)}	k.A.	47 (72,3) / 18 (27,7)
Studie an HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation						
CORAL-I/Kohorte-1 ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	34	3 (8,8) / 31 (91,2)	1a: 29 (85,3) 1b: 5 (14,7)	19 (55,9)/15 (44,1)/0 (0,0)	1 (2,9)	17 (50,0) / 17 (50,0)

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

Studie Gruppe	N	HCV-RNA <800.000 IU/mL / ≥800.000 IU/mL n (%)	HCV-Subgenotyp n (%)	METAVIR-Score (Baseline-Fibrosestatus) F0 - F1/F2/≥F3 n (%)	Studien- abbrecher ^{c)} n (%)	BMI <30 kg/m ² ≥30 kg/m ² n (%)
Studie an HCV-GT-1-HIV-ko-infizierten Patienten ohne Zirrhose						
TURQUOISE-I ^{a)}						
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	31	4 (12,9) / 27 (87,1)	1a: 27 (87,1) 1b: 4 (12,9)	16 (51,6)/5 (16,1)/10 (32,3)	1 (3,2)	28 (90,3) / 3 (9,7)
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	32	4 (12,5) / 28 (87,5)	1a: 29 (90,6) 1b: 3 (9,4)	20 (62,5)/5 (15,6)/7 (21,9)	1 (3,1)	25 (78,1) / 7 (21,9)
Zusätzlich betrachtet zu den Patientenpopulationen der eigentlichen Fragestellung: Studie an HCV-GT-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie						
M14-103 ^{b)}						
OBV/PTV/r+DSV +RBV	38	5 (13,2) / 33 (86,8)	1a: 32 (84,2) 1b: 6 (15,8)	30 (78,9)/6 (15,8)/2 (5,3)	1 (2,6)	29 (76,3) / 9 (23,7)
^{a)} Safety-Population (wie im SAP präspezifiziert); ^{b)} ITT-Population (wie im SAP präspezifiziert); ^{c)} Absetzen der Studienmedikation; ^{d)} 1 Missing; ^{e)} Patienten mit kompensierter Zirrhose entsprechen einem METAVIR-Score >F3 Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; IU: International Unit; k.A.: keine Angabe; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure						

Tabelle 4-116: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie	N	Ansprechen auf eine vorherige peg-IFN/RBV-Therapie			Ethnie
Gruppe		Null-Responder	Partial-Responder	Relapser	schwarz / nicht-schwarz n(%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose					
PEARL-III ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +PBO	209	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	10 (4,8) / 198 (95,2) ^{f)}
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose					
PEARL-II ^{b)} OBV/PTV/r+DSV	95	33 (34,7)	27 (28,4)	35 (36,8)	6 (6,3) / 89 (93,7)
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
PEARL-IV ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	100	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	10 (10,0) / 90 (90,0)
SAPPHIRE-I ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV PBO	322	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	20 (6,2) / 302 (93,8)
	105	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	8 (7,6) / 97 (92,4)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose					
SAPPHIRE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV PBO	173	87 (50,3)	36 (20,8)	50 (28,9)	14 (8,1) / 159 (91,9)
	57	28 (49,1)	11 (19,3)	18 (31,6)	7 (12,3) / 50 (87,7)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose					
TURQUOISE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	22	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	1 (4,5) / 21 (95,5)

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

Studie Gruppe	N	Ansprechen auf eine vorherige peg-IFN/RBV-Therapie n (%)			Ethnie schwarz / nicht-schwarz n(%)
		Null-Responder	Partial-Responder	Relapser	
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose					
TURQUOISE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	46	25 (54,3)	7 (15,2)	14 (30,4)	1 (2,2) / 45 (97,8)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose					
TURQUOISE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	56	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	4 (7,1) / 52 (92,9)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose					
TURQUOISE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	65	42 (64,6)	10 (15,4)	13 (20,0)	2 (3,1) / 63 (96,9)
Studie an HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation					
CORAL-I/Kohorte-1 ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	34	k.A.	k.A.	k.A.	4 (11,8) / 30 (88,2)
Studie an HCV-GT-1-HIV-ko-infizierten Patienten ohne Zirrhose					
TURQUOISE-I ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	31 ^{c)}	5 (45,5)	5 (45,5)	1 (9,1)	7 (22,6) / 24 (77,4)
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	32 ^{d)}	5 (50,0)	2 (20,0)	3 (30,0)	8 (25,0) / 24 (75,0)

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

Studie Gruppe	N	Ansprechen auf eine vorherige peg-IFN/RBV-Therapie n (%)			Ethnie schwarz / nicht-schwarz n(%)
		Null-Responder	Partial-Responder	Relapser	
Zusätzlich betrachtet zu den Patientenpopulationen der eigentlichen Fragestellung: Studie an HCV-GT-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie					
M14-103 ^{b)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	38 ^{e)}	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	2 (5,3) / 36 (94,7)
^{a)} Safety-Population; ^{b)} ITT-Population; ^{c)} davon 20 Patienten unvorbehandelt; ^{d)} davon 22 Patienten unvorbehandelt; ^{e)} davon 36 Patienten unvorbehandelt; ^{f)} ein Patient fehlend Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus ; k.A.: keine Angabe; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin					

Tabelle 4-117: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie	N	CTP-Score 5 / >5 n (%)	Thrombozytenzahl zu Baseline <90 × 10 ⁹ /L / ≥90 × 10 ⁹ /L n (%)	Albumin zu Baseline <35 g/L / ≥35 g/L n (%)	Alpha-Fetoprotein zu Baseline <20 ng/mL / ≥20 ng/mL n (%)
Gruppe					
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose					
TURQUOISE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	22	19 (86,4) / 3 (13,6)	2 (9,1) / 20 (90,9)	4 (18,2) / 18 (81,8)	15 (68,2) / 7 (31,8)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose					
TURQUOISE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	46	40 (87,0) / 6 (13,0)	10 (21,7) / 36 (78,3)	5 (10,9) / 41 (89,1)	33 (71,7) / 13 (28,3)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose					
TURQUOISE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	56	42 (75,0) / 14 (25,0)	k.A.	k.A.	k.A.

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

Studie Gruppe	N	CTP-Score 5 / >5 n (%)	Thrombozytenzahl zu Baseline <90 × 10 ⁹ /L / ≥90 × 10 ⁹ /L n (%)	Albumin zu Baseline <35 g/L / ≥35 g/L n (%)	Alpha-Fetoprotein zu Baseline <20 ng/mL / ≥20 ng/mL n (%)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose					
TURQUOISE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	65	52 (80,0) / 13 (20,0)	k.A.	k.A.	k.A.
^{a)} Safety-Population Abkürzungen: CTP-Score: Child-Turcotte-Pugh-Score; DSV: Dasabuvir; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; k.A.: keine Angabe					

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.

Für das Dossier sind ausschließlich Behandlungsarme relevant, in denen die Medikation zulassungskonform verabreicht wurde. Eine Therapie über einen Zeitraum von 12 Wochen ist für die HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose (vorbehandelt und unvorbehandelt) mit OBV/PTV/r+DSV zulassungskonform und für die HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose (vorbehandelt und unvorbehandelt) mit OBV/PTV/r+DSV +RBV angezeigt. Für die Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose (unvorbehandelt und vorbehandelt) ist ebenfalls eine Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV über einen Zeitraum von 12 Wochen zulassungskonform. Für die Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose (unvorbehandelt und vorbehandelt) ist dagegen eine Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen angezeigt. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern für die Genotyp-1-Patienten mit Zirrhose werden diese Populationen im Dossier gesondert dargestellt und betrachtet. Für die HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation wird eine Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV über eine Dauer von 24 Wochen empfohlen. Für die Patienten mit HCV-Genotyp-1-HIV-Ko-Infektion ist ebenfalls eine Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV über die Dauer von 12 Wochen bzw. 24 Wochen (für HCV-HIV-ko-infizierte Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose) angezeigt, es werden beide Studienarme dargestellt.

In diesem Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ werden die Daten der relevanten Behandlungsgruppen lediglich deskriptiv dargestellt.

Studiendesign

Studie mit unvorbehandelten Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose

PEARL-III

Bei der PEARL-III Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase III Studie, die an unvorbehandelten, erwachsenen HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Leberzirrhose durchgeführt wurde. Die Patienten erhielten eine 12-wöchige Therapie mit OBV/PTV/r+DSV ±RBV. Primäre Studienziele waren die Sicherheit und Verträglichkeit der HCV-Therapie mit und ohne RBV sowie die Nicht-Unterlegenheit der SVR₁₂-Raten in beiden Behandlungsarmen gegenüber der historischen Rate von SVR bei einer Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV. Die Teilnehmer wurden für 12 Wochen einmal täglich mit OBV/PTV/r 25 mg/150 mg/100 mg sowie zweimal täglich mit DSV 250 mg behandelt, im zweiten Behandlungsarm erhielten sie zusätzlich RBV 1.000 bis 1.200 mg (gewichtsbasiert).

Studie mit vorbehandelten Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose**PEARL-II**

Die PEARL-II Studie ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III Studie mit zwei Behandlungsarmen, die vorbehandelte, erwachsene HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Leberzirrhose einschließt, die bereits eine Behandlung mit peg-IFN-alfa und RBV abgeschlossen haben und darauf entweder nicht ausreichend ansprachen oder einen Relapse erlitten hatten. Stratifiziert wurde nach der Art des Nicht-Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Therapie (Null-Responder, Non-Responder/Partial-Responder und Relapser). Es wurden Patienten verglichen, die über die Dauer von 12 Wochen eine Therapie mit OBV/PTV/r+DSV ±RBV erhielten. Das Behandlungsschema und die primären Endpunkte entsprechen der PEARL-III Studie.

Studien mit unvorbehandelten Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose**PEARL-IV**

Die PEARL-IV Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase III Studie, die bei unvorbehandelten, erwachsenen Patienten mit chronischer HCV-Genotyp-1a-Infektion ohne Leberzirrhose die Wirksamkeit und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV ±RBV untersucht hat. Das Behandlungsschema und die primären Endpunkte entsprechen der PEARL-II und PEARL-III Studie.

SAPPHIRE-I

Bei der SAPPHIRE-I Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase III Studie, die an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1-Patienten (Subgenotyp-1a und -1b) ohne Leberzirrhose durchgeführt wurde. Im Rahmen der Studie wurden Patienten, denen eine 12-wöchige Therapie im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm verabreicht wurde, verglichen mit Patienten, die für die ersten 12 Wochen Placebo und anschließend eine Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV erhielten. Stratifiziert wurde nach dem HCV-Subgenotyp (1a oder nicht-1a) und IL28B-Genotyp (CC oder nicht-CC). Primäres Studienziel war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der SVR₁₂-Raten im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm gegenüber der historischen Rate von SVR bei einer Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV sowie die Sicherheit der HCV-Therapie gegenüber Placebo. Die Teilnehmer erhielten im ersten Behandlungsarm für 12 Wochen einmal täglich OBV/PTV/r 25 mg/150 mg/100 mg sowie zweimal täglich DSV 250 mg und RBV 1.000 bis 1.200 mg (gewichtsbasiert). Im zweiten Behandlungsarm wurden die Patienten die ersten 12 Wochen mit Placebo und anschließend entsprechend dem ersten Behandlungsarm therapiert.

Studie mit vorbehandelten Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose**SAPPHIRE-II**

Die SAPPHIRE-II Studie ist ebenfalls eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase III Studie mit zwei Behandlungsarmen, die an vorbehandelten, erwachsenen HCV-Genotyp-1-Patienten (Subgenotyp-1a und -1b) ohne Leberzirrhose durchgeführt wurde. Die

Patienten hatten bereits eine Behandlung mit peg-IFN/RBV abgeschlossen, sprachen jedoch entweder nicht ausreichend an (Non-Responder, d. h. Partial- oder Null-Responder) oder hatten später einen virologischen Relapse erlitten (Relapser). Stratifiziert wurde im Rahmen der Studie nach der Art des Ansprechens auf die frühere peg-IFN/RBV-Therapie (Null-Responder, Partial-Responder oder Relapser) sowie nach HCV-Subgenotyp (1a oder nicht-1a). Das Behandlungsschema und die primären Endpunkte entsprechen der SAPPHERE-I Studie.

Studie mit unvorbehandelten und vorbehandelten Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose

TURQUOISE-II

Bei der TURQUOISE-II Studie handelt es sich ebenfalls um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III Studie mit zwei Behandlungsarmen, die unvorbehandelte oder mit peg-IFN/RBV vorbehandelte, erwachsene HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Leberzirrhose eingeschlossen hat. Vorbehandelte Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie auf eine vorhergehende Therapie nicht ausreichend angesprochen haben (Non-Responder, d. h. Partial- oder Null-Responder) oder einen virologischen Relapse (Relapser) erlitten hatten. Im Rahmen der Studie wurden Patienten, denen eine 12-wöchige Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV verabreicht wurde, verglichen mit Patienten, die dieselbe Therapie über einen Zeitraum von 24 Wochen erhielten. Stratifiziert wurde danach, ob die Patienten bereits eine peg-IFN/RBV-Behandlung erhalten hatten (vorbehandelt) oder nicht (unvorbehandelt). Die unvorbehandelten Patienten wurden nach dem HCV-Subgenotyp (1a oder nicht-1a) und dem IL28B-Subgenotyp (CC oder nicht-CC) stratifiziert, die vorbehandelten Patienten nach der Art des Nicht-Ansprechens auf eine vorhergehende peg-IFN/RBV-Therapie (Null-Responder, Partial-Responder oder Relapser) und nach dem HCV-Subgenotyp (1a oder nicht-1a). Primäre Studienziele waren der Prozentsatz der Patienten mit SVR₁₂ in beiden Behandlungsarmen gegenüber der historischen SVR-Rate bei Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV sowie die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie. Die Teilnehmer erhielten im ersten Arm für 12 Wochen und im zweiten Arm für 24 Wochen einmal täglich OBV/PTV/r 25 mg/150 mg/100 mg sowie zweimal täglich DSV 250 mg und RBV 1.000 bis 1.200 mg (gewichtsbasiert).

Studie an Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation

CORAL-I

Bei der Studie CORAL-I handelt es sich um eine offene, multizentrische Phase II Studie. In der hier relevanten Kohorte-1 wurden unvorbehandelte und vorbehandelte erwachsene Patienten mit HCV-Genotyps-1-Infektion nach HCV bedingter Lebertransplantation eingeschlossen. Sie erhielten einmal täglich OBV/PTV/r 25 mg/150 mg/100 mg sowie zweimal täglich DSV 250 mg und RBV 1.000 bis 1.200 mg (gewichtsbasiert) über einen Zeitraum von 24 Wochen. Primäre Studienziele waren die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie sowie der Anteil der Patienten mit SVR₁₂.

Studie an Genotyp-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion**TURQUOISE-I**

Bei der Studie TURQUOISE-I handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase II/III Studie, in die erwachsene Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion und einer HIV-Ko-Infektion eingeschlossen wurden. Im Rahmen der Studie wurden Patienten, denen eine 12-wöchige Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV verabreicht wurde, verglichen mit Patienten, die dieselbe Therapie über einen Zeitraum von 24 Wochen erhielten. Stratifiziert wurde danach, ob die Patienten bereits eine peg-IFN/RBV-Behandlung erhalten hatten (vorbehandelt) oder nicht (unvorbehandelt) und nach dem Vorkommen von Zirrhose (ja oder nein). Die unvorbehandelten Patienten wurden stratifiziert nach dem IL28B-Subgenotyp (CC oder nicht-CC), die vorbehandelten Patienten nach der Art des Nicht-Ansprechens auf eine vorhergehende peg-IFN/RBV-Therapie (Null-Responder, Partial-Responder oder Relapser). Primäre Studienziele waren die Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen und für 24 Wochen bei Genotyp-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion und der Prozentsatz der Patienten mit SVR₁₂ gegenüber der historischen SVR-Rate bei Behandlung mit peg-IFN/RBV in der entsprechenden Population. Die Teilnehmer erhielten im ersten Arm für 12 Wochen und im zweiten Arm für 24 Wochen einmal täglich OBV/PTV/r 25 mg/150 mg/100 mg sowie zweimal täglich DSV 250 mg und RBV 1.000 bis 1.200 mg (gewichtsbasiert).

Studie an HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie**M14-103**

Bei der Studie M14-103 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase II Studie, in die erwachsene Patienten mit HCV-Infektion des Genotyps 1 ohne Zirrhose eingeschlossen wurden, die für mindestens sechs Monate vor Screening mit einer Opioid-Ersatztherapie (Methadon oder Buprenorphin±Naloxon) behandelt wurden. Die Patienten waren unvorbehandelt oder vorbehandelt und erhielten über einen Zeitraum von 12 Wochen einmal täglich OBV/PTV/r 25 mg/150 mg/100 mg sowie zweimal täglich DSV 250 mg und RBV 1.000 bis 1.200 mg (gewichtsbasiert). Primäre Studienziele waren die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie sowie der Anteil der Patienten mit SVR₁₂.

Die Studie enthält sowohl unvorbehandelte als auch vorbehandelte Genotyp-1a- oder -1b-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1 - 4). Aufgrund der hohen Prävalenz einer Vorgeschichte von Drogenkonsum in der Population der HCV-Infizierten, wurde die Studie M14-103 durchgeführt, um klinische Unterschiede einer Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV zwischen Patienten mit oder ohne Opioid-Ersatztherapie auszuschließen. Die Studie enthält nur 38 Patienten. Eine Unterteilung der Population hinsichtlich der Fragestellung wird deshalb nicht vorgenommen. Die Ergebnisse der Studie werden hier ergänzend dargestellt.

Patientencharakteristika

Die Population war in allen Studien auf Erwachsene mit bestätigter chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion beschränkt. Für Teilnehmer der Studien PEARL-II und PEARL-III wurde eine HCV-Infektion vom Subgenotyp-1b vorausgesetzt, für Teilnehmer der PEARL-IV

Studie waren nur Teilnehmer mit HCV-Subgenotyp-1a zulässig. Bei allen Studien außer TURQUOISE-I wurden Teilnehmer mit HIV-Infektion ausgeschlossen. Eingeschlossen wurden in den Studien PEARL-III, PEARL-IV und SAPPHIRE-I unvorbehandelte Patienten, in den Studien PEARL-II und SAPPHIRE-II dagegen vorbehandelte Patienten. Die TURQUOISE-II Studie schloss sowohl unvorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten ein. Die Studie CORAL-I/Kohorte-1 wurde an unvorbehandelten und vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit HCV-Infektion des Genotyps-1 nach HCV bedingter Lebertransplantation durchgeführt. TURQUOISE-I schließt unvorbehandelte und vorbehandelte, erwachsene Patienten mit einer HCV-HIV-Ko-Infektion ein. Die Studie M14-103 umfasst unvorbehandelte und vorbehandelte, erwachsene Patienten mit HCV-Infektion des Genotyps 1, die mit einer Opioid-Ersatztherapie (Methadon oder Buprenorphin±Naloxon) behandelt wurden.

Das Alter der Patienten lag in den zulassungskonformen Studienarmen des AbbVie-Regimes der PEARL-III und der PEARL-II Studie im Mittel bei 49,2 Jahren bzw. 54,2 Jahren. In der PEARL-IV Studie waren die Patienten in den zulassungskonformen Behandlungsarmen durchschnittlich 51,6 Jahre alt und in den Studien SAPPHIRE-I und SAPPHIRE-II 49,5 Jahre bzw. 51,9 Jahre und 52,8 Jahre bzw. 54,3 Jahre alt. In der TURQUOISE-II Studie lag das durchschnittliche Alter der unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-Genotyp-1a- und HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zwischen 56,4 und 59,5 Jahren und damit etwas höher als in den anderen Studien. In den Studien SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II und TURQUOISE-II war das Alter jeweils in den beiden Behandlungsarmen sehr ähnlich. Die Studie CORAL-I/Kohorte-1 an Patienten nach einer Lebertransplantation wies den höchsten Altersdurchschnitt mit 59,6 Jahren auf. In der TURQUOISE-I liegt das Alter bei durchschnittlich 50,9 Jahren. In der Studie M14-103 an Patienten mit Opioid-Ersatztherapie waren die Patienten im Mittel 48,2 Jahre alt.

In Hinblick auf den Faktor Alter ist von einer großen Übereinstimmung zwischen Studienpopulation und deutscher Zielpopulation auszugehen: In einer Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (erste Erhebungswelle 2008 - 2011) [DEGS1] zeigten sich ausschließlich in den Altersgruppen zwischen 40 und 79 Jahren positive HCV-Befunde [105]. In einer bundesweiten Kohortenstudie erhoben Hüppe et al. epidemiologische und klinische Daten von 10.326 bisher unbehandelten Patienten mit cHC prospektiv aus 352 Schwerpunktpraxen und -ambulanzen [106]. Das Alter der Patienten lag dabei im Mittel bei 43,4 Jahren, wobei die Dekaden zwischen 30 und 40 Jahren sowie zwischen 40 und 50 Jahren am häufigsten auftraten. Die Untersuchung zeigt auch, dass Patienten mit Genotyp-1, die sich über Blutprodukte infiziert hatten, mit durchschnittlich 52,8 Jahren deutlich älter waren als Patienten, die sich aufgrund intravenösen Drogenkonsums angesteckt hatten [106].

In den Studien PEARL-II, PEARL-IV, SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II, TURQUOISE-I und TURQUOISE-II war der Männeranteil mit 50,5% bis 77,3% jeweils höher als der Frauenanteil (Tabelle 4-114). Lediglich in der PEARL-III Studie waren nur 41,1% der Teilnehmer Männer. Auch in der Studie CORAL-I/Kohorte-1 (Patienten nach Lebertransplantation) war der Männeranteil mit 79,4% deutlich überlegen. In der Studie

TURQUOISE-I an Patienten mit HCV-Genotyp-1-HIV-Ko-Infektion lag der Männeranteil bei über 90%, in der Studie M14-103 (Patienten mit Opioid-Ersatztherapie) bei 65,8%. Für Deutschland ist eine höhere Inzidenz der HC für Männer als für Frauen beschrieben [107], so dass die Geschlechterverteilung in den meisten Studien dem deutschen Versorgungskontext entspricht.

Ein Großteil der Patienten, die an der PEARL-III (77,5% im OBV/PTV/r+DSV +Placebo [PBO]-Arm) und PEARL-II (80,0% im OBV/PTV/r+DSV-Arm) Studie teilnahmen, lebte in Europa. Die SAPPHERE-I und PEARL-IV Studien wurden überwiegend in Nordamerika durchgeführt, im Rahmen der PEARL-IV Studie stammen nur 8,0% der Teilnehmer aus Europa, im Rahmen der SAPPHERE-I waren dies 35,1% bzw. 30,5%. In der SAPPHERE-II Studie waren in einem Behandlungsarm mit 57,8% etwas mehr Teilnehmer aus Nordamerika, im anderen Behandlungsarm mit 52,6% etwas mehr Teilnehmer aus Europa. Die HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose aus der Studie TURQUOISE-II kamen überwiegend aus Europa, auch nordamerikanische Patienten wurden eingeschlossen. Die HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose aus der Studie TURQUOISE-II hingegen kamen zum Großteil aus Nordamerika. Die Studie M14-103 an Patienten mit Opioid-Ersatztherapie wurde in Nordamerika durchgeführt. Insgesamt wird von einer hohen Übereinstimmung zwischen den Studienpopulationen und der deutschen Zielpopulation ausgegangen, bzw. eine Vergleichbarkeit zu Deutschland erscheint naheliegend.

Der Großteil der Patienten, die an der PEARL-III (95,2% im OBV/PTV/r+DSV +PBO) bzw. PEARL-II (93,7% im OBV/PTV/r+DSV) Studie teilnahmen, sind nicht-schwarze Patienten. In die SAPPHERE-I und PEARL-IV Studien wurden ebenfalls überwiegend nicht-schwarze Patienten eingeschlossen, im Rahmen der PEARL-IV Studie sind 10,0% der Patienten schwarz oder afrikanischer Abstammung, im Rahmen der SAPPHERE-I waren dies 6,2% bzw. 7,6%. In der SAPPHERE-II Studie waren in beiden Behandlungsarmen mit 8,1% bzw. 12,3% mehr schwarze Teilnehmer. Die HCV-Genotyp-1a und 1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose aus der Studie TURQUOISE-II waren ebenfalls überwiegend nicht-schwarze Teilnehmer. Die Studie M14-103 an Patienten mit Opioid-Ersatztherapie wurde an 11,8% schwarzen Patienten durchgeführt. Insgesamt wird von einer hohen Übereinstimmung zwischen den Studienpopulationen und der deutschen Zielpopulation ausgegangen, bzw. eine Vergleichbarkeit zu Deutschland erscheint naheliegend. In der Studie TURQUOISE-I an HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierten Patienten ohne Zirrhose waren nahezu ein Viertel der Patienten schwarz.

In allen Studien trat die CT-Variante des IL28B-Genotyps behandlungsarmübergreifend am häufigsten auf. In den Studien mit unvorbehandelten Patienten war die zweithäufigste Variante des IL28B-Genotyps die CC-Variante, in den Studien mit vorbehandelten Patienten die TT-Variante. In der CORAL-I/Kohorte-1 waren die IL28B-Genotyp Varianten CC und TT etwa gleich häufig (je 23.5%) vertreten.

Im Rahmen der deutschlandweiten Studie von Hüppe et al. [108] wurden zur Beurteilung der medizinischen Versorgung von Patienten mit cHC 3.903 Patienten neu dokumentiert, davon

244 mit IL28B-Bestimmung (6,3%). In dieser Analyse kam der IL28B-Genotyp CC mit 58,9% am häufigsten unter den Genotyp-1 oder 4-Infizierten vor (CT: 30,3%; TT: 10,8%).

Der Anteil an Patienten mit zu Beginn der Therapie hohem HCV-RNA-Level im Plasma (definiert als ≥ 800.000 IU/mL) lag in allen Studien und allen Studienarmen bei über 70% (Tabelle 4-115). In den Studien PEARL-II, PEARL-IV, M14-103 und CORAL-I/Kohorte-1 hatte sogar ein Anteil von über 80% der Patienten einen hohen HCV-RNA-Level.

In der Studie PEARL-III wurden ausschließlich HCV-Genotyp-1b-Patienten eingeschlossen. Bei PEARL-II enthielt die Safety-Population 97,9% HCV-Genotyp-1b-Patienten und 1,1% HCV-Genotyp-1a-Patienten. In der Studien PEARL-IV wurden ausschließlich HCV-Genotyp-1a-Patienten eingeschlossen. Die Studien SAPPHERE-I, SAPPHERE-II, TURQUOISE-I und TURQUOISE-II schlossen sowohl HCV-Genotyp-1a- als auch HCV-Genotyp-1b-Patienten ein, wobei in den Studien SAPPHERE-I und SAPPHERE-II nur HCV-Genotyp-1a-Patienten zulassungskonform behandelt wurden. In den Studien CORAL-I/Kohorte-1 an Patienten nach einer Lebertransplantation und M14-103 an Patienten mit Opioid-Ersatztherapie war der Anteil an HCV-Genotyp-1a-Infizierten deutlich höher im Vergleich zu HCV-Genotyp-1b-Infizierten (84,2% vs. 15,8% bzw. 85,3% vs. 14,7%).

Generell ist der Genotyp-1 der verbreitetste Genotyp in Europa [158]. Gemäß WHO sind die HCV-Genotypen-1a und -1b die in Nordeuropa prädominanten Genotypen [159], wobei in Europa der HCV-Subgenotyp-1b überwiegt [160]. In der deutschlandweiten, auf Daten der Schwerpunktpraxen und –ambulanzen basierenden Studie von Hüppe et al. [106] wurde über einen Anteil von 61,7% für HCV-Infektionen vom Genotyp-1 berichtet.

In den Studien PEARL-III, PEARL-II, PEARL-IV, SAPPHERE-I und SAPPHERE-II lag der METAVIR-Score zu Baseline mit 59,5% - 74,5% überwiegend bei F0 - F1. Auch in den beiden Studien CORAL-I/Kohorte-1 an Patienten nach einer Lebertransplantation und M14-103 an Patienten mit Opioid-Ersatztherapie hatten die Mehrzahl der Patienten einen METAVIR-Score zu Baseline von F0 - F1 (78,9% bzw. 55,9%). In der Studie TURQUOISE-II wurden nur Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen, die alle einem METAVIR-Score von F4 entsprechen.

In fast allen Studien lag bei einer Mehrzahl der Patienten der BMI unter 30 kg/m². Lediglich in der Studie CORAL-I/Kohorte-1 an Patienten nach Lebertransplantation war der Anteil der Patienten mit einem niedrigem BMI (<30 kg/m²) genauso hoch wie der Anteil der Patienten mit hohem BMI (≥ 30 kg/m²).

In Hinblick auf die Art des Ansprechens auf eine vorherige peg-IFN/RBV-Therapie zeigte sich bei allen relevanten Studien mit Ausnahme von PEARL-II, dass die Mehrzahl der Patienten (46,9% bis 64,6%) jeweils Null-Responder waren (Tabelle 4-116). Bei PEARL-II war das Verhältnis zwischen Null-Respondern und Relapsen ausgeglichen (34,5% bzw. 36,8%). In die Studien SAPPHERE-I, PEARL-IV sowie CORAL-I/Kohorte-1, TURQUOISE-I und M14-103 wurden ausschließlich bzw. überwiegend unvorbehandelte

Patienten eingeschlossen. Die Studie TURQUOISE-II hatte je einen Arm mit unvorbehandelten Patienten.

Die Zahl der Studienabbrecher war in allen Studien mit 0% bis 3,2% gering.

Für die Studie TURQUOISE-II wurden die Patienten zusätzlich nach dem CTP-Score, der Thrombozytenzahl zu Baseline, dem Albuminwert zu Baseline und dem Alpha-Fetoproteinwert zu Baseline charakterisiert, da diese Kriterien für Patienten mit kompensierter Zirrhose relevant sind. Deutlich mehr Patienten (75,0% bis 87,0%) in allen hier betrachteten Subpopulationen wiesen einen CTP-Score von 5 auf. Bei den unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-Genotyp-1b Patienten hatten die meisten Patienten eine Thrombozytenzahl zu Baseline $\geq 90 \times 10^9/\text{L}$ und einen Albuminwert zu Baseline $\geq 35 \text{ g/L}$. Des Weiteren wiesen 68,2% der unvorbehandelten und 71,7% der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten einen Alpha-Fetoproteinwert zu Baseline $< 20 \text{ ng/mL}$ auf.

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

4.3.2.3.2.2 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 4-118: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PEARL-III	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
PEARL-II	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
PEARL-IV	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SAPPHIRE-I	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SAPPHIRE-II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TURQUOISE-II	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
CORAL-I/ Kohorte-1 ^{a)}	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
TURQUOISE-I	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
M14-103 ^{a)}	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
^{a)} Es handelt sich um nicht-randomisierte, einarmige Studien							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PEARL-III handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studien mit zwei Behandlungsarmen, im Rahmen derer unvorbehandelte Genotyp-1b-infizierte Patienten im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm und im OBV/PTV/r+DSV +PBO-Arm für 12 Wochen behandelt wurden. Die Patienten wurden in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 zentral und unabhängig durch IRT zugeteilt. Die Erzeugung der computergenerierten Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach dem IL28B-Genotyp (CC oder nicht-CC). Patienten und Behandler waren bis Woche 24 verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Das Verzerrungspotenzial wird somit insgesamt als niedrig eingeschätzt.

Die Studie PEARL-II ist eine randomisierte, offene Studie mit zwei Behandlungsarmen, die vorbehandelte Genotyp-1b-infizierte Patienten ohne Zirrhose einschließt. Im Rahmen dieser Studie wurde mit OBV/PTV/r+DSV +RBV und OBV/PTV/r+DSV behandelt. Auch in dieser Studie wurden die Patienten zentral und unabhängig durch IRT in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in eine der zwei Behandlungsgruppen zugeteilt. Der Randomisierungsblock wurde nach der Art des Ansprechens auf eine vorausgehende peg-IFN/RBV Behandlung (Null-Responder, Partial-Responder oder Relapser) stratifiziert. Auch in dieser Studie erfolgte die

computergenerierte Randomisierungssequenz adäquat. Die Studie war offen, d. h. es wurde keine Verblindung vorgenommen. Dennoch ist für die objektiv gemessenen Endpunkte (z. B. SVR) keine größere Verzerrung zu erwarten. Bei Endpunkten mit subjektiven Aspekten (z. B. Lebensqualitätsdaten) ist hingegen eine Verzerrung möglich. Ansonsten liegen auch hier keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Das Verzerrungspotenzial wird somit insgesamt als niedrig eingeschätzt.

Bei der Studie PEARL-IV handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie an unvorbehandelten Genotyp-1a-infizierten Patienten mit zwei Behandlungsarmen, OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm und OBV/PTV/r+DSV +PBO-Arm. Die Patienten wurden zentral und unabhängig durch IRT in einem Zuteilungsverhältnis von 1:2 in eine der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Randomisierung wurde nach dem IL28B-Genotyp (CC oder nicht-CC) stratifiziert. Die Erzeugung der computergenerierten Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt. Patienten und Behandler waren bis Woche 24 verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Das Verzerrungspotenzial wird somit insgesamt als niedrig eingeschätzt.

Bei der Studie SAPPHERE-I handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studie mit zwei Behandlungsarmen, im Rahmen derer unvorbehandelte Genotyp-1 (1a und 1b)-infizierte Patienten behandelt wurden. In den zwei Behandlungsarmen erhielten die Patienten OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen und im Vergleichsarm zunächst Placebo für 12 Wochen und danach ebenfalls für 12 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV. Die Dauer der Studie betrug bis zu 72 Wochen (ohne Screening-Periode von bis zu 35 Tagen) und bestand aus drei Phasen: eine doppelblinde Behandlungsperiode von 12 Wochen, eine offene Behandlungsperiode von 12 Wochen (für Patienten, die in die Placebo-Behandlungsgruppe randomisiert wurden) und eine Post-Treatment-Periode von 48 Wochen. Die Patienten wurden zentral und unabhängig durch IRT mit einem Zuteilungsverhältnis von 3:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Erzeugung der computergenerierten Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt. In der doppelblinden Behandlungsphase wurde die Randomisierung nach dem HCV-Genotyp (1a oder nicht-1a) und dem IL28B-Genotyp (CC oder nicht-CC) stratifiziert. Die primäre Analyse erfolgte für Patienten, die in die aktive Substanzgruppe randomisiert wurden, nachdem sie die Behandlungsphase von 12 Wochen beendet hatten oder die Studie vorher abgebrochen hatten und für Patienten, die in die Placebogruppe randomisiert wurden, nachdem sie die 12-wöchige Behandlungsphase mit aktiver Substanz beendet hatten oder vorher ausgeschieden waren. Eine weitere Analyse erfolgte, nachdem alle Patienten, die eine offene aktive Behandlung erhalten hatten, die 12-wöchige Nachbehandlungsphase abgeschlossen hatten oder die Studie vorher abgebrochen hatten. Alle verbleibenden Daten während der 48-wöchigen Nachbehandlungsphase wurden in einer weiteren Analyse zusammengefasst. Da die ersten 12 Wochen sowohl Behandler als auch Patienten verblindet waren, ist für die primäre Analyse von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie ist folglich als niedrig einzuschätzen.

Die Studie SAPPHERE-II ist ebenfalls eine randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studie mit zwei Behandlungsarmen, die jedoch an vorbehandelten mit Genotyp-1 (1a und 1b)-infizierten Patienten durchgeführt wurde. Die Patienten erhielten im Therapie-Arm für 12 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV und im Komparator-Arm zunächst für 12 Wochen Placebo und danach ebenfalls für 12 Wochen mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Das Studiendesign, die Randomisierungsprozedur sowie das Zuteilungsverhältnis entsprechen dem der Studie SAPPHERE-I. In der SAPPHERE-II wurde die Randomisierung in der doppelblinden Behandlungsphase nach der Art des Ansprechens auf frühere peg-IFN/RBV Behandlung (Null-Responder, Partial-Responder oder Relapser) und nach dem HCV-Subgenotyp (1a oder nicht-1a) stratifiziert. Da auch in dieser Studie die ersten 12 Wochen verblindet waren (sowohl Behandler als auch Patienten), ist für die primäre Analyse von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Somit ist das Verzerrungspotenzial der Studie als niedrig einzuschätzen.

Die Studie TURQUOISE-II ist eine randomisierte, offene Studie an unvorbehandelten oder vorbehandelten erwachsenen Patienten mit chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion (Subgenotyp-1a und -1b) mit kompensierter Zirrhose. Die Patienten erhielten eine Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV über einen Zeitraum von 12 Wochen (Arm A) und über einen Zeitraum von 24 Wochen (Arm B). Die Patienten wurden bis zu den ersten 200 Patienten in einem Zuteilungsverhältnis von 3:5 in die beiden Arme mit unterschiedlicher Behandlungsdauer randomisiert, danach in einem Zuteilungsverhältnis von 3:1. Stratifiziert wurde dabei nach Erhalt einer früheren peg-IFN/RBV-Behandlung (vorbehandelt gegenüber unvorbehandelt). Die unvorbehandelten Patienten wurden nach dem HCV-Subgenotyp (1a oder nicht-1a) und nach dem IL28B-Genotyp (CC oder nicht-CC) stratifiziert. Vorbehandelte Patienten wurden nach der Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Behandlung (Null-Responder, Partial-Responder oder Relapser) und nach dem HCV-Subgenotyp (1a oder nicht-1a) stratifiziert. Die Studie war offen, somit wurde keine Verblindung vorgenommen. Dennoch ist für die objektiv gemessenen Endpunkte (SVR) mit keiner größeren Verzerrung zu rechnen. Eine Verzerrung ist allerdings bei Endpunkten mit subjektiven Aspekten (z. B. Lebensqualitätsdaten) möglich. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gibt es nicht. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie insgesamt als niedrig eingeschätzt.

Bei der Studie CORAL-I handelt es sich um eine offene, multizentrische Phase II Studie. In der hier relevanten Kohorte-1 wurden erwachsene Patienten mit HCV-Infektion des Genotyps 1 nach Lebertransplantation aufgrund der HCV-Infektion eingeschlossen. Sie erhielten OBV/PTV/r+DSV +RBV für 24 Wochen. Durch das einarmige Studiendesign wurde keine Randomisierung vorgenommen, Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Aufgrund ihres Studiendesigns gelten nicht randomisierte Studien, die keine

kontrollierten Interventionsstudien sind, als potenziell hoch verzerrt. Bei objektiv gemessenen Endpunkten wie z. B. dem SVR, der auf Grundlage von Laborparametern erhoben wird, ist jedoch trotz des einarmigen Designs davon auszugehen, dass diese Ergebnisse nicht verzerrt sind. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie jedoch als hoch eingestuft.

Bei der Studie TURQUOISE-I handelt es sich um eine offene, multizentrische Phase II/III Studie, in die unvorbehandelte und vorbehandelte erwachsene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp-1 und HIV-Ko-Infektion mit und ohne Zirrhose eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten eine Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV über einen Zeitraum von 12 Wochen (Arm A) und über einen Zeitraum von 24 Wochen (Arm B). Die Studie besteht aus einer Phase II Pilot Kohorte (Teil 1) und einer Phase III Kohorte (Teil 2). Stratifiziert wurde in beiden Kohorten nach Erhalt einer früheren peg-IFN/RBV-Behandlung (vorbehandelt oder unvorbehandelt) und nach dem Vorkommen einer Zirrhose (mit kompensierter Zirrhose oder ohne Zirrhose). Die unvorbehandelten Patienten wurden nach dem IL28B-Genotyp (CC oder nicht-CC) stratifiziert, die vorbehandelten Patienten nach der Art des Ansprechens auf eine frühere peg-IFN/RBV-Behandlung (Null-Responder, Partial-Responder oder Relapser). Die Studie war offen, somit wurde keine Verblindung vorgenommen. Dennoch ist für objektiv gemessene Endpunkte (SVR) mit keiner Verzerrung zu rechnen. Eine Verzerrung ist allerdings bei Endpunkten mit subjektiven Aspekten (z. B. Lebensqualitätsdaten) möglich. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gibt es nicht. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie insgesamt als niedrig eingeschätzt.

Bei der Studie M14-103 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase II Studie, in die erwachsene Patienten mit HCV-Infektion des Genotyps-1 eingeschlossen wurden, die mit einer Opioid-Ersatztherapie (Methadon oder Buprenorphin±Naloxon) behandelt wurden. Die Patienten waren unvorbehandelt und ohne Zirrhose und erhielten OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen. Durch das einarmige Studiendesign wurde keine Randomisierung vorgenommen, Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Aufgrund ihres Studiendesigns gelten nicht randomisierte Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, als potenziell hoch verzerrt. Bei objektiv gemessenen Endpunkten wie z. B. dem SVR, der auf Grundlage von Laborparametern erhoben wird, ist jedoch trotz des einarmigen Designs davon auszugehen, dass diese Ergebnisse nicht verzerrt sind. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie jedoch als hoch eingestuft.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-119: Operationalisierung des Endpunktes Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PEARL-III	Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis Ende der Nachbeobachtungsphase.
PEARL-II	Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis Ende der Nachbeobachtungsphase.
PEARL-IV	Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis Ende der Nachbeobachtungsphase.
SAPPHIRE-I	Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis Ende der Nachbeobachtungsphase.
SAPPHIRE-II	Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis Ende der Nachbeobachtungsphase.
TURQUOISE-II	Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis Ende der Nachbeobachtungsphase.
CORAL-I/ Kohorte-1	Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis Ende der Nachbeobachtungsphase.
TURQUOISE-I	Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis Ende der Nachbeobachtungsphase.
M14-103	Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis Ende der Nachbeobachtungsphase.

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.

Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEARL-III	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PEARL-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PEARL-IV	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SAPPHIRE-I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SAPPHIRE-II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TURQUOISE-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
CORAL-I/ Kohorte-1 ^{a)}	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
TURQUOISE-I	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
M14-103 ^{a)}	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
^{a)} Es handelt sich um nicht-randomisierte, einarmige Studien						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien PEARL-III, PEARL-II, PEARL-IV, SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II, TURQUOISE-II und TURQUOISE-I handelt es sich allesamt um randomisierte Studien, die jedoch nicht im üblichen Sinne kontrolliert sind, denn in allen Studienarmen wurde das zu untersuchende Arzneimittel verabreicht. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bei allen Studien als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt UE anhand der Safety-Population ausgewertet wurde. Diese enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Bei den Studien PEARL-III, PEARL-IV, SAPPHIRE-I und SAPPHIRE-II waren die Endpunkterheber verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Aus diesem Grund ist das Verzerrungspotenzial für diese Studien hinsichtlich des Endpunkts Mortalität als niedrig einzustufen.

Trotz des offenen Designs bei den Studien PEARL-II, TURQUOISE-II und TURQUOISE-I wird das Verzerrungspotenzial für Mortalität auch bei diesen Studien als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Bei den Studien CORAL-I/Kohorte-1 und M14-103 handelt es sich um einarmige Studien, die auf Studienebene aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt angesehen

werden. Da es sich bei Mortalität jedoch um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt wird davon ausgegangen, dass die Verzerrung hinsichtlich dieses Endpunkts niedrig ist.

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

Tabelle 4-121: Ergebnisse zur Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Relevante Teilpopulation	N	n (%)
Studie Gruppe		
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-III OBV/PTV/r+DSV +PBO	209	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-II OBV/PTV/r+DSV	95	0 (0,0)
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-IV OBV/PTV/r+DSV +RBV	100	0 (0,0)
SAPPHIRE-I ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	322	1 (0,3)
PBO	105	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
SAPPHIRE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	173	0 (0,0)
PBO	57	0 (0,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	22	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	46	0 (0,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	56	0 (0,0)

Relevante Teilpopulation	N	n (%)
Studie Gruppe		
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	65	0 (0,0)
Studie an HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation		
CORAL-I/Kohorte-1 OBV/PTV/r+DSV +RBV	34	0 (0,0)
Studie an HCV-GT-1-HIV-ko-infizierten Patienten		
TURQUOISE-I OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	31	0 (0,0)
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	32	0 (0,0)
Zusätzlich betrachtet zu den Patientenpopulationen der eigentlichen Fragestellung: Studie an HCV-GT-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie		
M14-103 OBV/PTV/r+DSV +RBV	38	0 (0,0)
^{a)} In den Studien SAPPHERE-I und SAPPHERE-II ist im Placebo-Arm die Beobachtungszeit in der Regel um etwa 12 Wochen länger als im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin		

In den Studien PEARL-III, PEARL-II, PEARL-IV, SAPPHERE-II und TURQUOISE-II sind keine Todesfälle in den hier relevanten Studienarmen unter OBV/PTV/r+DSV +RBV bzw. OBV/PTV/r+DSV +PBO aufgetreten.

In der Studie SAPPHERE-I verstarb im Behandlungsarm OBV/PTV/r+DSV +RBV ein Patient im Beobachtungszeitraum.

In den Studien CORAL-I/Kohorte-1 an HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation TURQUOISE-I an HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierten Patienten verstarb kein Patient.

In der Studie M14-103 an HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie trat ebenfalls kein Todesfall auf,

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die in dem Abschnitt 4.3.2.3.2.1 gezeigte Übertragbarkeit der Studienpopulationen gilt auch für den objektiv gemessenen Endpunkt Mortalität, dessen Erfassung unabhängig vom Studienort ist.

4.3.2.3.2 Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-122: Operationalisierung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR₁₂) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PEARL-III	Anteil an Patienten, welche SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende
PEARL-II	Anteil an Patienten, welche SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende
PEARL-IV	Anteil an Patienten, welche SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende
SAPPHIRE-I	Anteil an Patienten, welche SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende
SAPPHIRE-II	Anteil an Patienten, welche SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende
TURQUOISE-II	Anteil an Patienten, welche SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende
CORAL-I/ Kohorte-1	Anteil an Patienten, welche SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende
TURQUOISE-I	Anteil an Patienten, welche SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende
M14-103	Anteil an Patienten, welche SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende
Abkürzungen: HCV: Hepatitis C-Virus; IU: International Unit; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen	

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.

Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂) in RCT für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEARL-III	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PEARL-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PEARL-IV	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SAPPHIRE-I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SAPPHIRE-II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TURQUOISE-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
CORAL-I/ Kohorte-1 ^{a)}	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
TURQUOISE-I	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
M14-103 ^{a)}	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
^{a)} Es handelt sich um nicht-randomisierte, einarmige Studien						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien PEARL-III und PEARL-IV sowie SAPPHIRE-I und -II waren die Endpunkterheber sowie die Patienten bei Erhebung des Endpunkts dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂) gegenüber den Ergebnissen des HCV-RNA Tests verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt SVR₁₂ als niedrig eingeschätzt.

Trotz des offenen Designs bei den Studien PEARL-II, TURQUOISE-II und TURQUOISE-I wird das Verzerrungspotenzial für SVR₁₂ auch bei diesen Studien als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Bei den Studien CORAL-I/Kohorte-1 und M14-103 handelt es sich um einarmige Studien, die auf Studienebene aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt angesehen werden. Da es sich bei SVR₁₂ jedoch um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt, der auf Grundlage von Laborparametern erhoben wird, wird davon ausgegangen, dass die Verzerrung hinsichtlich dieses Endpunkts niedrig ist.

Ist ein Wert der SVR₁₂ bei einem Patienten fehlend, so wird dieser als Non-Responder gewertet. Eine Ausnahme hiervon bildet die Studie TURQUOISE-II, hier wird laut Studienprotokoll die Analyse nach der Flanking-Imputation als primäre Analyse verwendet.

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

Tabelle 4-124: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR₁₂) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Relevante Teilpopulation	N	n (%)
Studie Gruppe		
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-III OBV/PTV/r+DSV +PBO	209	209 (100,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-II OBV/PTV/r+DSV	91	91 (100,0)
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-IV OBV/PTV/r+DSV +RBV	100	97 (97,0)
SAPPHIRE-I^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	322	308 (95,7)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
SAPPHIRE-II^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	173	166 (96,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	22	22 (100,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	46	45 (97,8)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	56	53 (94,6)

Relevante Teilpopulation	N	n (%)
Studie Gruppe		
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	65	62 (95,4)
Studie an HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation		
CORAL-I/Kohorte-1 OBV/PTV/r+DSV +PBO	34	33 (97,1)
Studie an HCV-GT-1-HIV-ko-infizierten Patienten		
TURQUOISE-I OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	31	29 (93,5)
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	32	29 (90,6)
Zusätzlich betrachtet zu den Patientenpopulationen der eigentlichen Fragestellung: Studie an HCV-GT-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie		
M14-103 OBV/PTV/r+DSV +RBV	38	37 (97,4)
a) In den Studien SAPPHERE-I und SAPPHERE-II wurde nur ein Behandlungsarm dargestellt, da im Vergleichsarm nicht SVR ₁₂ gemessen wurde. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin		

In der Studie PEARL-III erreichten alle unvorbehandelten Genotyp-1b-Patienten nach einer 12-wöchigen Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +PBO ein SVR₁₂.

Bei den vorbehandelten Genotyp-1b-Patienten erreichten unter gleicher Behandlung im Rahmen der PEARL-II Studie ebenfalls alle Patienten ein SVR₁₂.

Unter den unvorbehandelten Genotyp-1a-Patienten erzielten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV 97,0% der Patienten ein SVR₁₂ (PEARL-IV). In dieser Population erreichten im Rahmen der SAPPHERE-I Studie 95,7% der Patienten, die mit OBV/PTV/r+DSV +RBV therapiert wurden, ein SVR₁₂.

Ähnlich gute Ergebnisse zeigte die Studie SAPPHERE-II bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose mit einem Ansprechen von insgesamt 96,0% der Patienten bzgl. SVR₁₂.

In der Studie TURQUOISE-II zeigte sich für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose ein SVR₁₂ von 100,0% unter der 12-wöchigen Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich ein SVR₁₂ von 97,8% unter der 12-wöchigen Behandlung mit

OBV/PTV/r+DSV +RBV. Bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten, die über 24 Wochen im Rahmen dieser Studie behandelt wurden, erreichten insgesamt 94,6% der Patienten ein SVR₁₂. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich ein SVR₁₂ von 95,4% unter der 24-wöchigen Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV.

Unter den Patienten nach Lebertransplantation erreichten 97,1% der Patienten ein SVR₁₂. Lediglich ein HCV-Genotyp-1a-infizierter Patient erreichte im Rahmen dieser Studie mit Patienten nach Lebertransplantation (CORAL-I/Kohorte-1) kein SVR₁₂.

In der Studie TURQUOISE-I an HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierten Patienten erreichten unter der 12-wöchigen Behandlung 93,5% und unter der 24-wöchigen Behandlung 90,6% ein SVR₁₂.

Unter den Patienten mit Opioid-Ersatztherapie zeigen sich ähnlich gute Ergebnisse. 97,4% der Patienten erzielten im Rahmen der Studie M14-103 ein SVR₁₂.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden in den Studien PEARL-III, PEARL-II, PEARL-IV, SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II und TURQUOISE-II Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt SVR₁₂ durchgeführt. Dazu wurden weitere Imputationsmethoden angewandt und auf Grundlage der entstandenen Datensätze die SVR₁₂-Rate berechnet. Die Sensitivitätsanalysen zeigten über alle imputierten Datensätze hinweg konsistente Ergebnisse.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die in dem Abschnitt 4.3.2.3.2.1 gezeigte Übertragbarkeit der Studienpopulationen gilt auch für den objektiv gemessenen Endpunkt SVR, dessen Erfassung unabhängig vom Studienort ist.

4.3.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden unter dem Kapitel „Weitere Untersuchungen“ lediglich für die Studien TURQUOISE-II dargestellt, da dies die einzige Studie im Dossier ist, in der Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden. Direkt vergleichende Studien liegen nicht vor. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei den restlichen im Dossier betrachteten Populationen (Patienten ohne Zirrhose bzw. HCV-Genotyp-1-Patienten) werden unter 4.3.1.3.3 im Rahmen der randomisierten kontrollierten Studien (MALACHITE-I und MALACHITE-II) dargestellt, da basierend auf den dort gezeigten direkten Vergleichen eine deutlich höhere Evidenz vorliegt.

Für die Studie TURQUOISE-II wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der in der Studie untersuchten Fragebögen HCVPRO, EQ-5D (EQ-5D VAS Score und EQ-5D-5L Health Index Score), SF-36v2 (körperlicher Summenscore und mentaler Summenscore) dargestellt. Es wird jeweils die Veränderung vom Wert zu Baseline zum Wert zum Ende der

Behandlung dargestellt sowie die Veränderung vom Wert zu Baseline zum letzten verfügbaren Wert nach Behandlungsende dargestellt.

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

Tabelle 4-125: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TURQUOISE-II	- Anhand des HCVPRO (Total Score) Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse) - Anhand des EQ-5D VAS Score Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 - Anhand des EQ-5D-5L Health Index Score Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse) - Anhand des körperlichen Summenscores des SF-36v2 Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse) - Anhand des mentaler Summenscores des SF-36v2 Mittlere Veränderung von Baseline zu Ende der Behandlung Mittlere Veränderung von Baseline zu Post-Behandlungswoche 12 Prozentsatz der Patienten ohne MID von Baseline zu Ende der Behandlung (Responderanalyse)
Abkürzungen: EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; MID: Minimally Important Decrease; SF-36v2: ShortForm 36 - Version 2 Health Survey; VAS: visuelle Analogskala	

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.

Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für des Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TURQUOISE-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es erfolgt jeweils für beide Studien eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität über die verschiedenen Messinstrumente hinweg, da die Aspekte zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials für alle Messinstrumente in gleicher Weise gelten. Somit wird eine zusammenfassende Einschätzung als sinnvoll erachtet.

Der krankheitsbezogene Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität HCVPRO besteht aus 16 Fragen mit 5 möglichen Antworten (1 - 5; 1 = immer; 5 = nie), die für die Ableitung des Gesamt-Scores jeweils von 0, 1, 2, 3 bis 4 kodiert werden. Der Gesamt-Score ist die Summe aller 16 Fragen und wird in einen Score zwischen 0 und 100 umgewandelt (Scalierter Score ist die Summe*100/64). Die Antworten der Patienten bei diesem selbstausgefüllten Fragebogen werden zur Ableitung des Gesamt-Scores eingeschätzt. Der Gesamt-Score ist dabei positiv mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität korreliert [91].

Der EQ-5D enthält Fragen zur Beurteilung der Dimensionen Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen (Selbstversorgung), alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit), Schmerzen bzw. Beschwerden und Angst bzw. Depression. Zusätzlich schätzen die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer VAS von 0 bis 100 (0: schlimmster denkbarer Gesundheitszustand; 100: bester denkbarer Gesundheitszustand) ein [88].

Der SF-36v2 enthält Fragen zur Beurteilung der acht Dimensionen Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden. Die Dimensionen ergeben sich als gewichtete Summen von Fragen innerhalb jeder Domäne. Die Domänen können zum körperlichen und mentalen Summenscore zusammengefasst werden. Ein höherer Wert steht hierbei für einen besseren körperlichen bzw. mentalen Zustand [87].

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial der TURQUOISE-II Studie insgesamt als niedrig eingeschätzt. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet und es kann davon

ausgegangen werden, dass das offene Studiendesign einen Einfluss auf subjektiv gemessene Endpunkte, wie gesundheitsbezogene Lebensqualität, hat. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingeschätzt.

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.

4.3.2.3.3.1 HCVPRO

Tabelle 4-127: Ergebnisse zum HCVPRO aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)				
Ende der Behandlung	21	77,23	75,22	-2,01 (14,381)
Post-Behandlungswoche 12	20	77,27	83,13	5,86 (15,139)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)				
Ende der Behandlung	45	74,97	75,02	0,05 (13,412)
Post-Behandlungswoche 12	44	75,01	80,17	5,16 (11,446)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)				
Ende der Behandlung	55	66,98	65,08	-1,90 (17,774)
Post-Behandlungswoche 12	53	68,09	70,81	2,72 (17,860)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)				
Ende der Behandlung	65	71,86	68,31	-3,55 (15,724)
Post-Behandlungswoche 12	63	72,00	75,46	3,46 (13,190)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung				

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,01 Punkten, jedoch trat 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 5,86 Punkten ein. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung, 12 Wochen nach Ende der Behandlung trat eine mittlere Verbesserung von 5,16 Punkten ein.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,90 Punkten, jedoch trat 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 2,72 Punkten ein. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -3,55 Punkten, 12 Wochen nach Ende der Behandlung trat eine mittlere Verbesserung von 3,46 Punkten ein.

Tabelle 4-128: Ergebnisse zum HCVPRO (Responderanalyse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie Gruppe	MID	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	-1,563	21	11 (52,4)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	-0,781	45	26 (57,8)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	-4,688	55	32 (58,2)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	-4,129	65	41 (63,1)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; MID: Minimally Important Decrease; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin			

Hinsichtlich des HCVPRO verschlechtern sich in der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose 52,4% nicht um die MID von -1,563 zu Behandlungsende. Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose verschlechtern sich 57,8% nicht um die MID von -0,781

zu Behandlungsende. In der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose verschlechtern sich 58,2% nicht um die MID von -4,688 zu Behandlungsende. Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose verschlechtern sich 63,1% nicht um die MID von -4,129 zu Behandlungsende.

4.3.2.3.3.2 EQ-5D VAS Score

Tabelle 4-129: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)				
Ende der Behandlung	22	77,41	77,32	-0,09 (15,781)
Post-Behandlungswoche 12	22	77,41	80,32	2,91 (16,397)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)				
Ende der Behandlung	44	77,00	77,75	0,75 (16,162)
Post-Behandlungswoche 12	44	77,00	80,00	3,00 (19,770)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)				
Ende der Behandlung	55	72,76	73,49	0,73 (18,561)
Post-Behandlungswoche 12	53	73,38	76,74	3,36 (18,453)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)				
Ende der Behandlung	65	74,43	72,98	-1,45 (15,469)
Post-Behandlungswoche 12	63	74,49	78,81	4,32 (14,622)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung				

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von 0,09 Punkten, jedoch trat 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 2,91 Punkten ein. Bei vorbehandelten

HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung, 12 Wochen nach Ende der Behandlung trat eine mittlere Verbesserung von 3,00 Punkten ein.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,73 Punkten, 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,36 Punkten ein. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,45 Punkten, 12 Wochen nach Ende der Behandlung trat eine mittlere Verbesserung von 4,32 Punkten ein.

4.3.2.3.3.3 EQ-5D-5L Health Index Score

Tabelle 4-130: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)				
Ende der Behandlung	22	0,87	0,82	-0,05 (0,185)
Post-Behandlungswoche 12	22	0,87	0,85	-0,02 (0,109)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)				
Ende der Behandlung	44	0,87	0,84	-0,04 (0,138)
Post-Behandlungswoche 12	44	0,87	0,86	-0,01 (0,122)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)				
Ende der Behandlung	55	0,81	0,79	-0,02 (0,113)
Post-Behandlungswoche 12	53	0,81	0,80	-0,02 (0,118)

Studie Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)				
Ende der Behandlung	65	0,83	0,80	-0,03 (0,148)
Post-Behandlungswoche 12	63	0,83	0,83	-0,00 (0,115)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung				

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,05 Punkten und 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,02 Punkten. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,04 und 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung um -0,02 Punkte, 12 Wochen nach Ende der Behandlung ebenfalls eine mittlere Verschlechterung um -0,02 Punkte. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung um 0,03 Punkte, 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine Veränderung.

Tabelle 4-131: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score (Responderanalyse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie Gruppe	MID	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
TURQUOISE-II			
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	-0,015	22	12 (54,5)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
TURQUOISE-II			
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	-0,004	44	27 (61,4)

Studie Gruppe	MID	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	-0,015	55	30 (54,5)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	-0,015	65	39 (60,0)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; MID: Minimally Important Decrease; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin			

Hinsichtlich des EQ-5D-5L Health Index Score verschlechtern sich der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose 54,5% nicht um die MID von -0,015 zu Behandlungsende. Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose verschlechtern sich 61,4% nicht um die MID von -0,004 zu Behandlungsende. In der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose verschlechtern sich 54,5% nicht um die MID von -0,015 zu Behandlungsende. Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose verschlechtern sich 60,0% nicht um die MID von -0,015 zu Behandlungsende.

4.3.2.3.3.4 SF-36v2 (körperlicher Summenscore)

Tabelle 4-132: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)				
Ende der Behandlung	21	52,22	49,44	-2,78 (7,410)
Post-Behandlungswoche 12	21	52,22	51,58	-0,63 (7,867)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)				
Ende der Behandlung	46	50,04	48,24	-1,80 (5,317)
Post-Behandlungswoche 12	45	50,31	50,05	-0,26 (5,958)

Studie Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)				
Ende der Behandlung	55	46,43	45,35	-1,07 (7,393)
Post-Behandlungswoche 12	53	46,83	47,23	0,39 (7,618)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)				
Ende der Behandlung	65	48,55	46,86	-1,69 (6,829)
Post-Behandlungswoche 12	62	48,70	49,25	0,56 (7,208)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung				

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,78 Punkten und 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,63 Punkten. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,80 Punkten und 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,07 Punkten, jedoch trat 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung ein. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,69 Punkten, jedoch trat 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,56 Punkten ein.

Tabelle 4-133: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) (Responderanalyse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie Gruppe	MID	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	-5,000	21	13 (61,9)

Studie Gruppe	MID	N	n (%)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	-5,000	46	33 (71,1)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	-5,000	55	41 (74,5)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	-5,000	65	43 (66,2)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; MID: Minimally Important Decrease; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin			

Hinsichtlich des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) verschlechtern sich der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose 61,9% nicht um die MID von -5,000 zu Behandlungsende. Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose verschlechtern sich 71,1% nicht um die MID von -5,000 zu Behandlungsende. In der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose verschlechtern sich 74,5% nicht um die MID von -5,000 zu Behandlungsende. Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose verschlechtern sich 66,2% nicht um die MID von -5,000 zu Behandlungsende.

4.3.2.3.3.5 SF-36v2 (mentaler Summenscore)

Tabelle 4-134: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)				
Ende der Behandlung	21	46,51	46,29	-0,22 (8,179)
Post-Behandlungswoche 12	21	46,51	48,79	2,28 (11,297)

Studie Gruppe	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)				
Ende der Behandlung	46	49,02	48,76	-0,26 (8,759)
Post-Behandlungswoche 12	45	49,25	53,43	4,18 (8,384)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)				
Ende der Behandlung	55	46,95	42,95	-4,00 (12,910)
Post-Behandlungswoche 12	53	46,92	46,19	-0,73 (13,577)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)				
Ende der Behandlung	65	47,27	44,59	-2,68 (10,034)
Post-Behandlungswoche 12	62	47,46	48,53	1,07 (8,299)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung				

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung, 12 Wochen nach Ende der Behandlung jedoch eine mittlere Verbesserung von 2,28 Punkten. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung, 12 Wochen nach Ende der Behandlung jedoch eine mittlere Verbesserung von 4,18 Punkten.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des SF-36v2 (mentaler Summenscore) zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -4,00 Punkten und 12 Wochen nach Ende der Behandlung jedoch eine mittlere Verschlechterung von -0,73 Punkten. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,68 Punkten, 12 Wochen nach Ende der Behandlung jedoch eine mittlere Verbesserung von 1,07 Punkten.

Tabelle 4-135: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) (Responderanalyse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie Gruppe	MID	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	-5,000	21	16 (76,2)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	-5,000	46	36 (78,3)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	-5,000	55	35 (63,6)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	-5,000	65	42 (64,6)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; MID: Minimally Important Decrease; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin			

Hinsichtlich des SF-36v2 (mentaler Summenscore) verschlechtern sich in der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose 76,2% nicht um die MID von -5,000 zu Behandlungsende. Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose verschlechtern sich 78,3% nicht um die MID von -5,000 zu Behandlungsende. In der Studie TURQUOISE-II an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose verschlechtern sich 63,6% nicht um die MID von -5,000 zu Behandlungsende. Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose verschlechtern sich 64,6% nicht um die MID von -5,000 zu Behandlungsende.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Aufgrund der in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 gezeigte Übertragbarkeit der Studienpopulationen wird auch bei den dargestellten Analysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.4 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-136: Operationalisierung unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PEARL-III	• Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen hat • UE von speziellem Interesse wurden mittels Abfragen von Gruppierungen von MedDRA-PT und anhand standardisierter MedDRA-Abfragen (SMQ) sowie individueller (company) MedDRA-Abfragen (CMQ) spezifiziert. Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet: ○ Anämie-bedingte Ereignisse [Gruppierung aus SMQ "Haematopoietic erythropenia" (broad search) plus folgende PT: Haemolytic Anaemia, Coombs negative haemolytic anaemia, Coombs positive haemolytic anaemia] ○ Hautausschläge (Rash) [CMQ "Drug induced rash" (MedDRA Version 16.0.2 oder nachfolgende)] ○ schwere Hautreaktionen [SMQ "Severe cutaneous adverse reactions" (narrow search)] ○ Bilirubin-bedingte Ereignisse [SMQ "Cholestasis and jaundice of hepatic origin" (broad search)] ○ Leber-bezogene Ereignisse [SMQ "Drug-related hepatic disorders – severe events only" (broad search)]
PEARL-II	• Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil der Patienten, die die Medikation (alle) aufgrund eines UE abgebrochen hat • UE von speziellem Interesse wurden mittels Abfragen von Gruppierungen von MedDRA-PT und anhand standardisierter MedDRA-Abfragen (SMQ) sowie individueller (company) MedDRA-Abfragen (CMQ) spezifiziert. Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet: ○ Anämie-bedingte Ereignisse [Gruppierung aus SMQ "Haematopoietic erythropenia" (broad search) plus folgende PT: Haemolytic Anaemia, Coombs negative haemolytic anaemia, Coombs positive haemolytic anaemia] ○ Hautausschläge (Rash) [CMQ "Drug induced rash" (MedDRA Version 16.0.2 oder nachfolgende)] ○ schwere Hautreaktionen [SMQ "Severe cutaneous adverse reactions" (narrow search)] ○ Bilirubin-bedingte Ereignisse [SMQ "Cholestasis and jaundice of hepatic origin" (broad search)] ○ Leber-bezogene Ereignisse [SMQ "Drug-related hepatic disorders – severe events only" (broad search)]
PEARL-IV	• Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil der Patienten, die die Medikation (alle) aufgrund eines UE abgebrochen hat • UE von speziellem Interesse wurden mittels Abfragen von Gruppierungen von

Studie	Operationalisierung
	MedDRA-PT und anhand standardisierter MedDRA-Abfragen (SMQ) sowie individueller (company) MedDRA-Abfragen (CMQ) spezifiziert. Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet: ○ Anämie-bedingte Ereignisse [Gruppierung aus SMQ "Haematopoietic erythropenia" (broad search) plus folgende PT: Haemolytic Anaemia, Coombs negative haemolytic anaemia, Coombs positive haemolytic anaemia] ○ Hautausschläge (Rash) [CMQ "Drug induced rash" (MedDRA Version 16.0.2 oder nachfolgende)] ○ schwere Hautreaktionen [SMQ "Severe cutaneous adverse reactions" (narrow search)] ○ Bilirubin-bedingte Ereignisse [SMQ "Cholestasis and jaundice of hepatic origin" (broad search)] ○ Leber-bezogene Ereignisse [SMQ "Drug-related hepatic disorders – severe events only" (broad search)]
SAPPHIRE-I	• Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation für Patienten im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm, für Patienten im Placebo-Arm wird der Erhebungszeitraum von der ersten bis zur letzten Placebogabe betrachtet (in der Regel ist hier der Beobachtungszeitraum 30 Tage kürzer) • Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation für Patienten im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm, für Patienten im Placebo-Arm wird der Erhebungszeitraum von der ersten bis zur letzten Placebogabe betrachtet (in der Regel ist hier der Beobachtungszeitraum 30 Tage kürzer) • Anzahl/Anteil der Patienten, die die Medikation (alle) aufgrund eines UE abgebrochen hat • UE von speziellem Interesse wurden mittels Abfragen von Gruppierungen von MedDRA-PT und anhand standardisierter MedDRA-Abfragen (SMQ) sowie individueller (company) MedDRA-Abfragen (CMQ) spezifiziert. Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet: ○ Anämie-bedingte Ereignisse [Gruppierung aus SMQ "Haematopoietic erythropenia" (broad search) plus folgende PT: Haemolytic Anaemia, Coombs negative haemolytic anaemia, Coombs positive haemolytic anaemia] ○ Hautausschläge (Rash) [CMQ "Drug induced rash" (MedDRA Version 16.0.2 oder nachfolgende)] ○ schwere Hautreaktionen [SMQ "Severe cutaneous adverse reactions" (narrow search)] ○ Bilirubin-bedingte Ereignisse [SMQ "Cholestasis and jaundice of hepatic origin" (broad search)] ○ Leber-bezogene Ereignisse [SMQ "Drug-related hepatic disorders – severe events only" (broad search)]
SAPPHIRE-II	• Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation für Patienten im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm, für Patienten im Placebo-Arm wird der Erhebungszeitraum von der ersten bis zur letzten Placebogabe betrachtet (in der Regel ist hier der Beobachtungszeitraum 30 Tage kürzer) • Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation für Patienten im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm, für Patienten im Placebo-Arm wird der Erhebungszeitraum von der ersten bis zur letzten Placebogabe betrachtet (in der Regel ist hier der Beobachtungszeitraum 30 Tage kürzer)

Studie	Operationalisierung
	• Anzahl/Anteil der Patienten, die die Medikation (alle) aufgrund eines UE abgebrochen hat • UE von speziellem Interesse wurden mittels Abfragen von Gruppierungen von MedDRA-PT und anhand standardisierter MedDRA-Abfragen (SMQ) sowie individueller (company) MedDRA-Abfragen (CMQ) spezifiziert. Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet: ○ Anämie-bedingte Ereignisse [Gruppierung aus SMQ "Haematopoietic erythropenia" (broad search) plus folgende PT: Haemolytic Anaemia, Coombs negative haemolytic anaemia, Coombs positive haemolytic anaemia] ○ Hautausschläge (Rash) [CMQ "Drug induced rash" (MedDRA Version 16.0.2 oder nachfolgende)] ○ schwere Hautreaktionen [SMQ "Severe cutaneous adverse reactions" (narrow search)] ○ Bilirubin-bedingte Ereignisse [SMQ "Cholestasis and jaundice of hepatic origin" (broad search)] ○ Leber-bezogene Ereignisse [SMQ "Drug-related hepatic disorders – severe events only" (broad search)]
TURQUOISE-II	• Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil der Patienten, die die Medikation (alle) aufgrund eines UE abgebrochen hat • UE von speziellem Interesse wurden mittels Abfragen von Gruppierungen von MedDRA-PT und anhand standardisierter MedDRA-Abfragen (SMQ) sowie individueller (company) MedDRA-Abfragen (CMQ) spezifiziert. Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet: ○ Anämie-bedingte Ereignisse [Gruppierung aus SMQ "Haematopoietic erythropenia" (broad search) plus folgende PT: Haemolytic Anaemia, Coombs negative haemolytic anaemia, Coombs positive haemolytic anaemia] ○ Hautausschläge (Rash) [CMQ "Drug induced rash" (MedDRA Version 16.0.2 oder nachfolgende)] ○ schwere Hautreaktionen [SMQ "Severe cutaneous adverse reactions" (narrow search)] ○ Bilirubin-bedingte Ereignisse [SMQ "Cholestasis and jaundice of hepatic origin" (broad search)] ○ Leber-bezogene Ereignisse [SMQ "Drug-related hepatic disorders – severe events only" (broad search)]
CORAL-I/ Kohorte-1	• Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil der Patienten, die die Medikation (alle) aufgrund eines UE abgebrochen hat • UE von speziellem Interesse wurden mittels Abfragen von Gruppierungen von MedDRA-PT und anhand standardisierter MedDRA-Abfragen (SMQ) sowie individueller (company) MedDRA-Abfragen (CMQ) spezifiziert. Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet: ○ Anämie-bedingte Ereignisse [Gruppierung aus SMQ "Haematopoietic erythropenia" (broad search) plus folgende PT: Haemolytic Anaemia, Coombs

Studie	Operationalisierung
	negative haemolytic anaemia, Coombs positive haemolytic anaemia] ○ Hautausschläge (Rash) [CMQ "Drug induced rash" (MedDRA Version 16.0.2 oder nachfolgende)] ○ schwere Hautreaktionen [SMQ "Severe cutaneous adverse reactions" (narrow search)] ○ Bilirubin-bedingte Ereignisse [SMQ "Cholestasis and jaundice of hepatic origin" (broad search)] ○ Leber-bezogene Ereignisse [SMQ "Drug-related hepatic disorders – severe events only" (broad search)]
TURQUOISE-I	• Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil der Patienten, die die Medikation (alle) aufgrund eines UE abgebrochen hat • UE von speziellem Interesse wurden mittels Abfragen von Gruppierungen von MedDRA-PT und anhand standardisierter MedDRA-Abfragen (SMQ) sowie individueller (company) MedDRA-Abfragen (CMQ) spezifiziert. Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet: ○ Anämie-bedingte Ereignisse [Gruppierung aus SMQ "Haematopoietic erythropenia" (broad search) plus folgende PT: Haemolytic Anaemia, Coombs negative haemolytic anaemia, Coombs positive haemolytic anaemia] ○ Hautausschläge (Rash) [CMQ "Drug induced rash" (MedDRA Version 16.0.2 oder nachfolgende)] ○ schwere Hautreaktionen [SMQ "Severe cutaneous adverse reactions" (narrow search)] ○ Bilirubin-bedingte Ereignisse [SMQ "Cholestasis and jaundice of hepatic origin" (broad search)] ○ Leber-bezogene Ereignisse [SMQ "Drug-related hepatic disorders – severe events only" (broad search)]
M14-103	• Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Anzahl/Anteil der Patienten, die die Medikation (alle) aufgrund eines UE abgebrochen hat • UE von speziellem Interesse wurden mittels Abfragen von Gruppierungen von MedDRA-PT und anhand standardisierter MedDRA-Abfragen (SMQ) sowie individueller (company) MedDRA-Abfragen (CMQ) spezifiziert. Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet: ○ Anämie-bedingte Ereignisse [Gruppierung aus SMQ "Haematopoietic erythropenia" (broad search) plus folgende PT: Haemolytic Anaemia, Coombs negative haemolytic anaemia, Coombs positive haemolytic anaemia] ○ Hautausschläge (Rash) [CMQ "Drug induced rash" (MedDRA Version 16.0.2 oder nachfolgende)] ○ schwere Hautreaktionen [SMQ "Severe cutaneous adverse reactions" (narrow search)] ○ Bilirubin-bedingte Ereignisse [SMQ "Cholestasis and jaundice of hepatic origin" (broad search)]

Studie	Operationalisierung
	○ Leber-bezogene Ereignisse [SMQ "Drug-related hepatic disorders – severe events only" (broad search)]
Abkürzungen: CMQ: individuelle MedDRA-Abfrage; DSV: Dasabuvir; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBV: Ombitasvir; PT: Preferred Term; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; UE: unerwünschtes Ereignis	

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.

Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse 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
PEARL-III	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PEARL-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PEARL-IV	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SAPPHIRE-I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SAPPHIRE-II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TURQUOISE-II	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
CORAL-I/ Kohorte-1 ^{a)}	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
TURQUOISE-I	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
M14-103 ^{a)}	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
^{a)} Es handelt sich um nicht-randomisierte, einarmige Studien						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung der UE gemäß GCP Standards erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für alle UE.

Bei den Studien PEARL-III, PEARL-II, PEARL-IV, SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II, TURQUOISE-II und TURQUOISE-I handelt es sich allesamt um randomisierte Studien, die jedoch nicht im üblichen Sinne kontrolliert sind, denn in allen Studienarmen wurde das zu

untersuchende Arzneimittel verabreicht. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bei allen Studien als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt UE anhand der Safety-Population ausgewertet wurde. Diese enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Bei den Studien PEARL-III, PEARL-IV, SAPPHIRE-I und SAPPHIRE-II waren die Endpunkterheber verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Aus diesem Grund ist das Verzerrungspotenzial für diese Studien hinsichtlich des Endpunkts UE als niedrig einzustufen.

Bei den Studien PEARL-II, TURQUOISE-II und TURQUOISE-I handelt es sich um offene Studien, bei denen Patienten und Endpunkterheber nicht verblindet waren. Im Rahmen der UE wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Insbesondere hinsichtlich der SUE und der Therapieabbrüche aufgrund UE erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien hinsichtlich des Endpunkts UE als niedrig eingestuft.

Bei den Studien CORAL-I/Kohorte-1 und M14-103 handelt es sich um einarmige Studien, die auf Studienebene aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt angesehen werden. Insbesondere hinsichtlich der SUE und der Therapieabbrüche aufgrund UE erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Somit wird davon ausgegangen, dass die Verzerrung hinsichtlich dieses Endpunkts niedrig ist.

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

4.3.2.3.4.1 Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-138: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie Gruppe	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-III OBV/PTV/r+DSV +PBO	209	140 (67,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-II OBV/PTV/r+DSV	95	74 (77,9)

Studie Gruppe	N	n (%)
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-IV OBV/PTV/r+DSV +RBV	100	92 (92,0)
SAPPHIRE-I^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	322	282 (87,6)
PBO	105	78 (74,3)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
SAPPHIRE-II^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	173	162 (93,6)
PBO	57	47 (82,5)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	22	20 (90,9)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	46	43 (93,5)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	56	52 (92,9)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	65	59 (90,8)
Studie an HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation		
CORAL-I/Kohorte-1 OBV/PTV/r+DSV +RBV	34	33 (97,1)
Studie an HCV-GT-1-HIV-ko-infizierten Patienten		
TURQUOISE-I OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	31	28 (90,3)
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	32	28 (87,5)

Studie Gruppe	N	n (%)
Zusätzlich betrachtet zu den Patientenpopulationen der eigentlichen Fragestellung: Studie an HCV-GT-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie		
M14-103 OBV/PTV/r+DSV +RBV	38	35 (92,1)
^{a)} In den Studien SAPPHERE-I und SAPPHERE-II war im Placebo-Arm die Beobachtungszeit in der Regel um etwa 30 Tage kürzer als im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin		

Für unvorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1b ohne Zirrhose lag die UE-Rate im OBV/PTV/r+DSV +PBO-Arm bei 67,0% (PEARL-III).

77,9% der vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b ohne Zirrhose hatten unter OBV/PTV/r+DSV mindestens ein UE (PEARL-II).

In der Studie PEARL-IV zeigte sich für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose unter OBV/PTV/r+DSV +RBV eine UE-Rate von 92,0%. In der Studie SAPPHERE-I ergab sich unter gleicher Therapie für diese Patientenpopulation eine UE-Rate von 87,6%, im Placebo-Arm eine UE-Rate von 74,3%.

93,6% der vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a ohne Zirrhose berichteten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV mindestens ein UE, unter Placebo lag dieser Anteil bei 82,5% (SAPPHERE-II). Hierbei ist zu beachten, dass in den Studien SAPPHERE-I und SAPPHERE-II der Beobachtungszeitraum im Placebo-Arm in der Regel um etwa 30 Tage kürzer war als im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm.

In der Studie TURQUOISE-II zeigte sich unter OBV/PTV/r+DSV +RBV für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose bei 12-wöchiger Behandlung eine UE-Rate von 90,9%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 93,5%. In der Studie TURQUOISE-II zeigte sich unter OBV/PTV/r+DSV +RBV für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose bei 24-wöchiger Behandlung eine UE-Rate von 92,9%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 90,8%.

In der Studie CORAL-I/Kohorte-1 an HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation trat bei 97,1% der Patienten mindestens ein UE auf. In der Studie TURQUOISE-I an HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierten Patienten trat bei 90,3% unter der 12-wöchigen Behandlung und 87,5% unter der 24-wöchigen Behandlung der Patienten mindestens ein UE auf.

In der Studie M14-103 an HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie berichteten 92,1% mindestens ein UE.

4.3.2.3.4.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-139: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie Gruppe	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-III OBV/PTV/r+DSV +PBO	209	4 (1,9)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-II OBV/PTV/r+DSV	95	2 (2,1)
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-IV OBV/PTV/r+DSV +RBV	100	3 (3,0)
SAPPHIRE-I ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV PBO	322	7 (2,2)
	105	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
SAPPHIRE-II ^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV PBO	173	3 (1,7)
	57	0 (0,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	22	1 (4,5)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	46	1 (2,2)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	56	2 (3,6)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	65	3 (4,6)
Studie an HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation		
CORAL-I/Kohorte-1 OBV/PTV/r+DSV +RBV	34	2 (5,9)

Studie Gruppe	N	n (%)
Studie an HCV-GT-1-HIV-ko-infizierten Patienten		
TURQUOISE-I		
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	31	0 (0,0)
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	32	0 (0,0)
Zusätzlich betrachtet zu den Patientenpopulationen der eigentlichen Fragestellung: Studie an HCV-GT-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie		
M14-103		
OBV/PTV/r+DSV +RBV	38	2 (5,3)
^{a)} In den Studien SAPPHERE-I und SAPPHERE-II war im Placebo-Arm die Beobachtungszeit in der Regel um etwa 30 Tage kürzer als im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin		

Für unvorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1b ohne Zirrhose lag die SUE-Rate im OBV/PTV/r+DSV +PBO-Arm bei 1,9% (PEARL-III).

2,1% der vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b ohne Zirrhose hatten unter OBV/PTV/r+DSV mindestens ein SUE (PEARL-II).

In der Studie PEARL-IV zeigte sich für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose unter OBV/PTV/r+DSV +RBV eine SUE-Rate von 3,0%. In der Studie SAPPHERE-I ergab sich unter gleicher Therapie für diese Patientenpopulation eine SUE-Rate von 2,2%, im Placebo-Arm eine SUE-Rate von 0%.

1,7% der vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a ohne Zirrhose berichteten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV mindestens ein SUE, unter Placebo lag dieser Anteil bei 0% (SAPPHERE-II). Hierbei ist zu beachten, dass in den Studien SAPPHERE-I und SAPPHERE-II der Beobachtungszeitraum im Placebo-Arm in der Regel um etwa 30 Tage kürzer war als im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm.

In der Studie TURQUOISE-II zeigte sich unter OBV/PTV/r+DSV +RBV für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose bei 12-wöchiger Behandlung eine SUE-Rate von 4,5%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SUE-Rate bei 2,2%. In der Studie TURQUOISE-II zeigte sich unter OBV/PTV/r+DSV +RBV für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose bei 24-wöchiger Behandlung eine SUE-Rate von 3,6%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SUE-Rate bei 4,6%.

In der Studie CORAL-I/Kohorte-1 an HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation trat bei 5,9% der Patienten mindestens ein SUE auf. In der Studie TURQUOISE-I an HCV-

HIV-ko-infizierten Patienten trat unter der 12-wöchigen Behandlung und der 24-wöchigen Behandlung kein SUE auf.

In der Studie M14-103 an HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie berichteten 5,3% mindestens ein SUE.

4.3.2.3.3.4.3 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-140: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie Gruppe	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-III OBV/PTV/r+DSV +PBO	209	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-II OBV/PTV/r+DSV	95	0 (0,0)
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-IV OBV/PTV/r+DSV +RBV	100	0 (0,0)
SAPPHIRE-I^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	322	2 (0,6)
PBO	105	1 (1,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
SAPPHIRE-II^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	173	1 (0,6)
PBO	57	0 (0,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	22	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	46	0 (0,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	56	3 (5,4)

Studie Gruppe	N	n (%)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	65	1 (1,5)
Studie an HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation		
CORAL-I/Kohorte-1 OBV/PTV/r+DSV +RBV	34	1 (2,9)
Studie an HCV-GT-1-HIV-ko-infizierten Patienten		
TURQUOISE-I OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	31	0 (0,0)
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	32	0 (0,0)
Zusätzlich betrachtet zu den Patientenpopulationen der eigentlichen Fragestellung: Studie an HCV-GT-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie		
M14-103 OBV/PTV/r+DSV +RBV	38	1 (2,6)
^{a)} In den Studien SAPPHERE-I und SAPPHERE-II war im Placebo-Arm die Beobachtungszeit in der Regel um etwa 30 Tage kürzer als im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin		

Bei den unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b ohne Zirrhose gab es keine Therapieabbrüche aufgrund UE im OBV/PTV/r+DSV +PBO-Arm (PEARL-III).

Auch unter den vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b ohne Zirrhose wurden keine Therapieabbrüche aufgrund UE unter OBV/PTV/r+DSV berichtet (PEARL-II).

In der Studie PEARL-IV trat bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose unter OBV/PTV/r+DSV +RBV ebenfalls kein Therapieabbruch aufgrund UE auf. In der Studie SAPPHERE-I ergab sich unter gleicher Therapie für diese Patientenpopulation eine Rate der Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund UE von 0,6%, im Placebo-Arm eine Rate von 1%.

Von 0,6% der vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a ohne Zirrhose wurden unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV Therapieabbrüche aufgrund UE berichtet, im Placebo-Arm traten keine Therapieabbrüche aufgrund UE auf (SAPPHERE-II). Hierbei ist zu beachten, dass in den Studien SAPPHERE-I und SAPPHERE-II der Beobachtungszeitraum im Placebo-Arm in der Regel um etwa 30 Tage kürzer war als im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm.

In der Studie TURQUOISE-II traten bei Genotyp-1b-Patienten keine Studienabbrüche aufgrund UE auf. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SUE-Rate bei 2,2%. In der Studie TURQUOISE-II brachen unter OBV/PTV/r+DSV +RBV 5,4% der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose die 24-wöchiger Behandlung aufgrund eines UE ab. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Abbruch-Rate aufgrund eines UE bei 1,5% (ein Patient).

In der Studie CORAL-I/Kohorte-1 an HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation brach ein Patient (2,9%) die Studie aufgrund eines UE ab. In der Studie TURQUOISE-I an HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierten Patienten traten unter der 12-wöchigen Behandlung und der 24-wöchigen Behandlung keine Therapieabbrüche aufgrund eines UE auf.

In der Studie M14-103 an HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie brach ein Patient (2,6%) die Studie aufgrund eines UE ab.

4.3.2.3.3.4 Anämie-bedingte Ereignisse

Tabelle 4-141: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Anämie-bedingte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie Gruppe	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-III OBV/PTV/r+DSV +PBO	209	1 (0,5)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-II OBV/PTV/r+DSV	95	0 (0,0)
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-IV OBV/PTV/r+DSV +RBV	100	9 (9,0)
SAPPHIRE-I^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	322	23 (7,1)
PBO	105	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
SAPPHIRE-II^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	173	13 (7,5)
PBO	57	0 (0,0)

Studie Gruppe	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	22	4 (18,2)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	46	7 (15,2)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	56	7 (12,5)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	65	7 (10,8)
Studie an HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation		
CORAL-I/Kohorte-1 OBV/PTV/r+DSV +RBV	34	10 (29,4)
Studie an HCV-GT-1-HIV-ko-infizierten Patienten		
TURQUOISE-I OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	31	4 (12,9)
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	32	3 (9,4)
Zusätzlich betrachtet zu den Patientenpopulationen der eigentlichen Fragestellung: Studie an HCV-GT-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie		
M14-103 OBV/PTV/r+DSV +RBV	38	6 (15,8)
^{a)} In den Studien SAPPHERE-I und SAPPHERE-II war im Placebo-Arm die Beobachtungszeit in der Regel um etwa 30 Tage kürzer als im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin		

Bei den unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b ohne Zirrhose trat bei einem Patienten (0,5%) ein Anämie-bedingtes Ereignis im OBV/PTV/r+DSV +PBO-Arm auf (PEARL-III).

Unter den vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b ohne Zirrhose wurden keine Anämie-bedingten Ereignisse unter OBV/PTV/r+DSV berichtet (PEARL-II).

In der Studie PEARL-IV zeigte sich für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose unter OBV/PTV/r+DSV +RBV eine Rate der Patienten mit Anämie-bedingten

Ereignissen von 9,0%. In der Studie SAPPHERE-I ergab sich unter gleicher Therapie für diese Patientenpopulation eine Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen von 7,1%, im Placebo-Arm eine Rate von 0%.

7,5% der vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a ohne Zirrhose berichteten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV mindestens ein Anämie-bedingtes Ereignis, unter Placebo lag dieser Anteil bei 0% (SAPPHERE-II). Hierbei ist zu beachten, dass in den Studien SAPPHERE-I und SAPPHERE-II der Beobachtungszeitraum im Placebo-Arm in der Regel um etwa 30 Tage kürzer war als im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm.

In der Studie TURQUOISE-II zeigte sich unter OBV/PTV/r+DSV +RBV für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose bei 12-wöchiger Behandlung eine Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen von 18,2%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag diese Rate bei 15,2%. In der Studie TURQUOISE-II zeigte sich unter OBV/PTV/r+DSV +RBV für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose bei 24-wöchiger Behandlung eine Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen von 12,5%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag diese Rate bei 10,8%.

In der Studie CORAL-I/Kohorte-1 an HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation trat bei 29,4% der Patienten ein Anämie-bedingtes Ereignis auf. In der Studie TURQUOISE-I an HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierten Patienten trat unter der 12-wöchigen Behandlung bei 12,9% und unter der 24-wöchigen Behandlung bei 9,4% der Patienten ein Anämie-bedingtes Ereignis auf.

In der Studie M14-103 an HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie berichteten 15,8% ein Anämie-bedingtes Ereignis.

4.3.2.3.3.4.5 Hautausschläge (Rash)

Tabelle 4-142: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Hautausschläge (Rash) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie Gruppe	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-III OBV/PTV/r+DSV +PBO	209	22 (10,5)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-II OBV/PTV/r+DSV	95	13 (13,7)

Studie Gruppe	N	n (%)
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-IV OBV/PTV/r+DSV +RBV	100	26 (26,0)
SAPPHIRE-I^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	322	95 (29,5)
PBO	105	12 (11,4)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
SAPPHIRE-II^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	173	61 (35,3)
PBO	57	13 (22,8)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	22	4 (18,2)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	46	15 (32,6)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	56	22 (39,3)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	65	29 (44,6)
Studie an HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation		
CORAL-I/Kohorte-1 OBV/PTV/r+DSV +RBV	34	13 (38,2)
Studie an HCV-GT-1-HIV-ko-infizierten Patienten		
TURQUOISE-I OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	31	9 (29,0)
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	32	7 (21,9)

Studie Gruppe	N	n (%)
Zusätzlich betrachtet zu den Patientenpopulationen der eigentlichen Fragestellung: Studie an HCV-GT-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie		
M14-103 OBV/PTV/r+DSV +RBV	38	7 (18,4)
^{a)} In den Studien SAPPHERE-I und SAPPHERE-II war im Placebo-Arm die Beobachtungszeit in der Regel um etwa 30 Tage kürzer als im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin		

Für unvorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1b ohne Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) im OBV/PTV/r+DSV +PBO-Arm bei 10,5% (PEARL-III).

13,7% der vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b ohne Zirrhose hatten unter OBV/PTV/r+DSV mindestens einen Hautausschlag (Rash) (PEARL-II).

In der Studie PEARL-IV zeigte sich für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose unter OBV/PTV/r+DSV +RBV eine Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) von 26,0%. In der Studie SAPPHERE-I ergab sich unter gleicher Therapie für diese Patientenpopulation eine Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) von 29,5%, im Placebo-Arm eine entsprechende Rate von 11,4%.

35,3% der vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a ohne Zirrhose berichteten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV mindestens einen Hautausschlag (Rash), unter Placebo lag dieser Anteil bei 22,8% (SAPPHERE-II). Hierbei ist zu beachten, dass in den Studien SAPPHERE-I und SAPPHERE-II der Beobachtungszeitraum im Placebo-Arm in der Regel um etwa 30 Tage kürzer war als im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm.

In der Studie TURQUOISE-II zeigte sich unter OBV/PTV/r+DSV +RBV für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose bei 12-wöchiger Behandlung eine Hautausschlag (Rash)-Rate von 18,2%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die entsprechende Rate bei 32,6%. In der Studie TURQUOISE-II zeigte sich unter OBV/PTV/r+DSV +RBV für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose bei 24-wöchiger Behandlung eine Hautausschlag (Rash)-Rate von 39,3%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die entsprechende Rate bei 44,6%.

In der Studie CORAL-I/Kohorte-1 an HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation traten bei 38,2% der Patienten Hautausschläge (Rash) auf. In der Studie TURQUOISE-I an HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierten Patienten traten unter der 12-wöchigen Behandlung bei 29,0% und unter der 24-wöchigen Behandlung bei 21,9% der Patienten Hautausschläge (Rash) auf.

In der Studie M14-103 an HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie berichteten 18,4% Hautausschläge (Rash).

4.3.2.3.3.4.6 Schwere Hautreaktion

Tabelle 4-143: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - schwere Hautreaktion aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie Gruppe	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-III OBV/PTV/r+DSV +PBO	209	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-II OBV/PTV/r+DSV	95	0 (0,0)
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-IV OBV/PTV/r+DSV +RBV	100	0 (0,0)
SAPPHIRE-I^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	322	0 (0,0)
	PBO 105	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
SAPPHIRE-II^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	173	0 (0,0)
	PBO 57	0 (0,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	22	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	46	0 (0,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	56	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	65	0 (0,0)

Studie Gruppe	N	n (%)
Studie an HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation		
CORAL-I/Kohorte-1 OBV/PTV/r+DSV +RBV	34	0 (0,0)
Studie an unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-GT-1-HIV-ko-infizierten Patienten		
TURQUOISE-I OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	31	0 (0,0)
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	32	0 (0,0)
Zusätzlich betrachtet zu den Patientenpopulationen der eigentlichen Fragestellung: Studie an HCV-GT-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie		
M14-103 OBV/PTV/r+DSV +RBV	38	0 (0,0)
^{a)} In den Studien SAPPHERE-I und SAPPHERE-II war im Placebo-Arm die Beobachtungszeit in der Regel um etwa 30 Tage kürzer als im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin		

Bei den unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b ohne Zirrhose gab es keine schweren Hautreaktionen im OBV/PTV/r+DSV +PBO-Arm (PEARL-III).

Auch unter den vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b ohne Zirrhose wurden keine schweren Hautreaktionen unter OBV/PTV/r+DSV berichtet (PEARL-II).

In der Studie PEARL-IV traten bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose unter OBV/PTV/r+DSV +RBV sowie in der Studie SAPPHERE-I in beiden Behandlungsarmen keine schweren Hautreaktionen auf.

In der Studie SAPPHERE-II wurden bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ebenfalls keine schweren Hautreaktionen beobachtet. Hierbei ist zu beachten, dass in den Studien SAPPHERE-I und SAPPHERE-II der Beobachtungszeitraum im Placebo-Arm in der Regel um etwa 30 Tage kürzer war als im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm.

In der Studie TURQUOISE-II traten keine schweren Hautreaktionen bei HCV-Genotyp-1b- und HCV-Genotyp-1a-Patienten auf.

In der Studie CORAL-I/Kohorte-1 an HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation traten bei den Patienten keine schwere Hautreaktionen auf. In der Studie TURQUOISE-I an HCV-Genotyp-1 HIV-ko-infizierten Patienten wurden unter der 12-wöchigen Behandlung und der 24-wöchigen Behandlung keine schweren Hautreaktionen beobachtet.

In der Studie M14-103 an HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie berichteten keine Patienten eine schwere Hautreaktion.

4.3.2.3.3.4.7 Bilirubin-bedingte Ereignisse

Tabelle 4-144: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Bilirubin-bedingte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie Gruppe	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-III OBV/PTV/r+DSV +PBO	209	2 (1,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-II OBV/PTV/r+DSV	95	2 (2,1)
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-IV OBV/PTV/r+DSV +RBV	100	1 (1,0)
SAPPHIRE-I^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	322	5 (1,6)
PBO	105	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
SAPPHIRE-II^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	173	4 (2,3)
PBO	57	0 (0,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	22	3 (13,6)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	46	8 (17,4)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	56	6 (10,7)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	65	5 (7,7)

Studie Gruppe	N	n (%)
Studie an HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation		
CORAL-I/Kohorte-1 OBV/PTV/r+DSV +RBV	34	0 (0,0)
Studie an HCV-GT-1-HIV-ko-infizierten Patienten		
TURQUOISE-I OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	31	7 (22,6)
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	32	2 (6,3)
Zusätzlich betrachtet zu den Patientenpopulationen der eigentlichen Fragestellung: Studie an HCV-GT-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie		
M14-103 OBV/PTV/r+DSV +RBV	38	1 (2,6)
^{a)} In den Studien SAPPHERE-I und SAPPHERE-II war im Placebo-Arm die Beobachtungszeit in der Regel um etwa 30 Tage kürzer als im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin		

Für unvorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1b ohne Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen im OBV/PTV/r+DSV +PBO-Arm bei 1,0% (PEARL-III).

2,1% der vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b ohne Zirrhose hatten unter OBV/PTV/r+DSV mindestens ein Bilirubin-bedingtes Ereignis (PEARL-II).

In der Studie PEARL-IV zeigte sich für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose unter OBV/PTV/r+DSV +RBV eine Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen von 1,0%. In der Studie SAPPHERE-I ergab sich unter gleicher Therapie für diese Patientenpopulation eine Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen von 1,6%, im Placebo-Arm eine entsprechende Rate von 0%.

2,3% der vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a ohne Zirrhose berichteten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV mindestens ein Bilirubin-bedingtes Ereignis, unter Placebo lag dieser Anteil bei 0% (SAPPHERE-II). Hierbei ist zu beachten, dass in den Studien SAPPHERE-I und SAPPHERE-II der Beobachtungszeitraum im Placebo-Arm in der Regel um etwa 30 Tage kürzer war als im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm.

In der Studie TURQUOISE-II zeigte sich unter OBV/PTV/r+DSV +RBV für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose bei 12-wöchiger Behandlung eine Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen von 13,6%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die entsprechende Rate bei 17,4%. In der Studie TURQUOISE-II zeigte sich unter OBV/PTV/r+DSV +RBV für unvorbehandelte

HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose bei 24-wöchiger Behandlung eine Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen von 10,7%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die entsprechende Rate bei 7,7%.

In der Studie CORAL-I/Kohorte-1 an HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation trat bei keinem Patienten ein Bilirubin-bedingtes Ereignis auf. In der Studie TURQUOISE-I an HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierten Patienten trat unter der 12-wöchigen Behandlung bei 22,6% und unter der 24-wöchigen Behandlung unter 6,3% der Patienten mindestens ein Bilirubin-bedingtes Ereignis auf.

In der Studie M14-103 an HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie berichteten 2,6% mindestens ein Bilirubin-bedingtes Ereignis.

4.3.2.3.3.4.8 Leber-bezogene Ereignisse

Tabelle 4-145: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse - Leber-bezogene Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Studie Gruppe	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-III OBV/PTV/r+DSV +PBO	209	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-II OBV/PTV/r+DSV	95	0 (0,0)
Studien an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
PEARL-IV OBV/PTV/r+DSV +RBV	100	0 (0,0)
SAPPHIRE-I^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	322	1 (0,3)
PBO	105	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose		
SAPPHIRE-II^{a)} OBV/PTV/r+DSV +RBV	173	0 (0,0)
PBO	57	0 (0,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	22	0 (0,0)

Studie Gruppe	N	n (%)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	46	1 (2,2)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	56	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose		
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	65	2 (3,1)
Studie an HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation		
CORAL-I/Kohorte-1 OBV/PTV/r+DSV +RBV	34	0 (0,0)
Studie an HCV-GT-1-HIV-ko-infizierten Patienten		
TURQUOISE-I OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	31	0 (0,0)
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	32	0 (0,0)
Zusätzlich betrachtet zu den Patientenpopulationen der eigentlichen Fragestellung: Studie an HCV-GT-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie		
M14-103 OBV/PTV/r+DSV +RBV	38	0 (0,0)
^{a)} In den Studien SAPPHERE-I und SAPPHERE-II war im Placebo-Arm die Beobachtungszeit in der Regel um etwa 30 Tage kürzer als im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; PBO: Placebo; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin		

Bei den unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b ohne Zirrhose gab es keine Leber-bezogenen Ereignisse im OBV/PTV/r+DSV +PBO-Arm (PEARL-III).

Auch unter den vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b ohne Zirrhose wurden keine Leber-bezogenen Ereignisse unter OBV/PTV/r+DSV berichtet (PEARL-II).

In der Studie PEARL-IV traten bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose unter OBV/PTV/r+DSV +RBV ebenfalls keine Leber-bezogenen Ereignisse auf. In der Studie SAPPHERE-I ergab sich unter gleicher Therapie für diese Patientenpopulation eine Rate an Leber-bezogenen Ereignissen von 0,3%, im Placebo-Arm eine Rate von 0%.

Bei keinem der vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a ohne Zirrhose wurden unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV Leber-bezogene Ereignisse berichtet, unter

Placebo lag dieser Anteil ebenfalls bei 0% (SAPPHIRE-II). Hierbei ist zu beachten, dass in den Studien SAPPHIRE-I und SAPPHIRE-II der Beobachtungszeitraum im Placebo-Arm in der Regel um etwa 30 Tage kürzer war als im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm.

In der Studie TURQUOISE-II zeigten sich unter OBV/PTV/r+DSV +RBV für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose bei 12-wöchiger Behandlung keine Leber-bezogenen Ereignisse. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag diese Rate bei 2,2% (ein Patient). In der Studie TURQUOISE-II zeigten sich unter OBV/PTV/r+DSV +RBV für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose bei 24-wöchiger Behandlung keine Leber-bezogenen Ereignisse. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag diese Rate bei 3,1%.

In der Studie CORAL-I/Kohorte-1 an HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation trat bei keinem Patienten ein Leber-bezogenes Ereignis auf. In der Studie TURQUOISE-I an HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierten Patienten wurden unter der 12-wöchigen Behandlung und der 24-wöchigen Behandlung keine Leber-bezogenen Ereignisse berichtet.

In der Studie M14-103 an HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie wurde kein Leber-bezogenes Ereignis berichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die in dem Abschnitt 4.3.2.3.2.1 gezeigte Übertragbarkeit der Studienpopulationen gilt auch für den Endpunkt UE, da die Erhebung in allen dargestellten Studien anhand klar definierter objektiver Kriterien erfolgte.

4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.***

Folgende präspezifizierte Faktoren aus den Studien PEARL-III, PEARL-II, PEARL-IV, SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II, TURQUOISE-II, CORAL-I, TURQUOISE-I und M14-103 werden im Rahmen dieses Dossiers bei den weiteren Untersuchungen berücksichtigt:

- Geschlecht (Männer oder Frauen),
- Alter (<55 Jahre oder ≥55 Jahre),
- HCV-RNA zu Baseline (<800.000 IU/mL oder ≥800.000 IU/mL),
- Fibrosestatus gemäß METAVIR-Score (F0 - F1, F2 oder ≥F3),
- Geografische Region (Europa oder Nordamerika, bei SAPPHIRE-I und -II zusätzlich Australien/Neuseeland bzw. nur Australien),
- Ethnie (schwarz oder nicht-schwarz),

- BMI ($<30 \text{ kg/m}^2$ oder $\geq 30 \text{ kg/m}^2$),
- IL28B-Genotyp (CC oder nicht-CC),

Für die Studie TURQUOISE-II an HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (vorbehandelt und unvorbehandelt) werden zusätzlich folgende Subgruppen betrachtet:

- Stadium der Leberzirrhose gemäß CTP-Score (5 oder >5)
- Thrombozytenzahl zu Baseline ($<90 \times 10^9/\text{L}$ oder $\geq 90 \times 10^9/\text{L}$),
- Albumin zu Baseline ($<35 \text{ g/L}$ oder $\geq 35 \text{ g/L}$)
- Alpha-Fetoprotein zu Baseline ($<20 \text{ ng/mL}$ oder $\geq 20 \text{ ng/mL}$)

und folgende Subgruppe nicht dargestellt:

- Fibrosestatus gemäß METAVIR-Score (F0 - F1, F2 oder $\geq F3$), da in diese Studie nur Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden.

Da sämtliche hier betrachteten Stratifikationsvariablen in den Studien präspezifiziert waren, sind die Analysen somit höchst valide. Auf Zentrumseffekte wird aufgrund insgesamt kleiner Patientenzahlen bzw. einer großen Anzahl an Zentren mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in den vorliegenden Studien verzichtet. Ebenso wird auf die Darstellung der Ländereffekte verzichtet: Die Studien wurden in Studienzentren in Europa, Nordamerika oder Australien/Neuseeland durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass die getrennte Darstellung nach geografischer Region mögliche Unterschiede hinsichtlich der medizinischen Versorgung und Patientenpopulation hinreichend abdeckt. Außerdem kann dadurch eine ausreichend große Patientenzahl gewährleistet werden, um valide Aussagen treffen zu können.

Des Weiteren werden die präspezifizierten Faktoren Geburtsjahr und ethnische Zugehörigkeit (Ethnicity) im Rahmen der Subgruppenanalysen nicht dargestellt, da sie durch den Faktor Alter bzw. Ethnie (Race) abgebildet werden. Die präspezifizierten Faktoren Patienten mit RBV-Dosisänderung, Vorgeschichte von Diabetes, Vorgeschichte von Blutungsstörungen, Vorgeschichte von Depressionen oder bipolaren Störungen, früherer Missbrauch von injizierten Drogen und Gebrauch von Opiatsubstitution werden im Rahmen der Subgruppenanalysen nicht betrachtet, da diese Faktoren keinen Einfluss auf den hier betrachteten primären Endpunkt haben [115, 116, 161, 162]. Darüber hinaus wird der präspezifizierte Faktor Baseline IP-10 nicht betrachtet, da es hier ebenfalls keinen Einfluss auf den primären Endpunkte gibt [116] bzw. bei vielen Patienten dieser Werte fehlt [115, 119]. Letzteres trifft ebenfalls auf den Faktor Baseline HOMA-IR zu [115, 119] und daher wird auch dieser Faktor im Rahmen der Subgruppenanalyse nicht betrachtet.

Die zur Unterscheidung der Subgruppenkategorien für stetige Subgruppenmerkmale herangezogenen Trennwerte entsprechen den in den Studien präspezifizierten Werten und spiegeln die in den Leitlinien und Literatur üblichen Kategorisierungen wider. Im Folgenden wird die Wahl der Trennpunkte bei stetigen Variablen begründet:

Alter

Für alle Subgruppenanalysen in Bezug auf den Faktor Alter wurde der Trennpunkt 55 Jahre gewählt. Der in manchen Studien zusätzlich präspezifizierte Trennpunkt 65 Jahre wurde aufgrund der ungleichen Verteilung in beiden Gruppen nicht als Trennpunkt herangezogen.

Ausgangsviruslast

Als Trennpunkt für die HCV-RNA zu Baseline wurde der in der Studie präspezifizierte und in der Literatur übliche Trennpunkt von 800.000 IU/mL verwendet [23].

BMI

Patienten ab einem BMI von 30 kg/m^2 gelten als adipös und es wird davon ausgegangen, dass Fettleibigkeit einen negativen Einfluss auf den klinischen Verlauf der HCV-Infektion hat [25, 26].

Thrombozytenzahl zu Baseline

Eine sinkende Anzahl von Thrombozyten ist ein Anzeichen für das Fortschreiten der Erkrankung [27]. Als Trennpunkt wurde der in der Studie präspezifizierte und in der Literatur gängige Thrombozyten-Wert von $90 \times 10^9/\text{L}$ verwendet [29].

Albumin zu Baseline

Ein Abnahme des Albumin-Wert von $<35 \text{ g/L}$ ist ein Anzeichen für eine verschlechterte Leberfunktion bei Leberzirrhose [27, 30].

Alpha-Fetoprotein

Als Trennpunkt für Alpha-Fetoprotein zu Baseline wurde die Trennpunkte $<20 \text{ ng/mL}$ oder $\geq 20 \text{ ng/mL}$ verwendet. Ein Alpha-Fetoproteinwert von $\geq 20 \text{ ng/mL}$ dient mit geringer Spezifität als diagnostischer Marker für HCC, kann aber auch im Rahmen einer durch cHC bedingten Leberschädigung erhöht sein [31].

Für die kategoriellen Variablen gilt Folgendes:

Fibrosestatus

Um den Progress der Lebererkrankung bei HCV-Patienten unterschiedlichen Stadien zuordnen zu können, werden Fibrose-Scores (sog. Staging) verwendet. Eine sinnvolle Zusammenfassung ist die Kategorisierung z. B. nach METAVIR in F0 - F1 (keine Fibrose bzw. geringgradige Fibrose), F2 (mittelgradige Fibrose) und $\geq \text{F3}$ (hochgradige Fibrose und Zirrhose) [24].

Geografische Region

Die geografische Region wurde in den nicht vergleichenden Studien in Europa und Nordamerika präspezifiziert, in der Studie SAPPHERE-I zusätzlich in Australien/Neuseeland und in der Studie SAPPHERE-II zusätzlich in Australien.

Ethnie

Aus vorangegangenen Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Dual- oder Triple Therapie bei cHC ist bekannt, dass Patienten mit schwarzer Hautfarbe schlechter auf die Behandlung ansprechen als solche mit nicht schwarzer Hautfarbe [10, 13-15].

IL28B-Genotyp

Der IL28B-Gen Polymorphismus ist eng mit der Wirksamkeit der antiviralen Therapie bei cHCV-Patienten verbunden [16-22]. Bei Patienten mit einem IL28B-CC-Genotyp sind höhere SVR-Raten zu erwarten als bei Patienten mit einem nicht-CC-Genotyp (IL28B-CT oder IL28B-TT) [16, 22].

Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Score

Anhand des CTP-Score-Systems kann eine kompensierte von einer dekompenzierten Zirrhose unterschieden werden. Die beiden CTP-Werte 5 und 6 sind die Trennpunkte für die kompensierte Zirrhose [28]. Die Kategorien 6 und >6 wurden aufgrund von niedrigen Patientenzahlen zur Kategorie >5 zusammengefasst.

Aus den nachfolgenden Gründen werden nicht alle Subgruppen/-analysen für alle Endpunkte (Mortalität, SVR₁₂, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UE [Gesamtrate UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund UE, UE von speziellem Interesse]) bzw. alle Studien dargestellt:

Der Endpunkt Mortalität wird aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen für alle Studien der weiteren Untersuchungen nicht dargestellt. Die Ereignisraten bei den Endpunkten SUE, Therapieabbruch aufgrund UE sowie die beiden UE von speziellem Interesse schwere Hautreaktionen und Leber-bezogene Ereignisse sind ebenfalls zu gering, um innerhalb der Subgruppenergebnisse sinnvoll interpretiert werden zu können. Auf eine Darstellung wurde daher bei allen Studien verzichtet.

Für den Endpunkt SVR₁₂ werden aufgrund der hohen Ansprechraten keine Subgruppen bei den Studien PEARL-III, PEARL-II, PEARL-IV, SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II, CORAL-I/Kohorte-1, TURQUOISE-I und M14-103 dargestellt. Somit werden hier lediglich für die Studie TURQUOISE-II Subgruppenanalysen durchgeführt, die bezüglich der Faktoren Alter, Geschlecht, Ethnie und geografische Region vorlagen.

Die Subgruppenanalysen für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE werden aufgrund der höheren Evidenz der MALACHITE Studien, lediglich für die Studie TURQUOISE-II dargestellt. Die TURQUOISE-II ist bisher die einzige Studie, die zu Patienten mit Genotyp-1-Infektion und kompensierter Zirrhose zur Verfügung steht. Des Weiteren werden für die TURQUOISE-II Studie für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nur die Subgruppen zu den Variablen Alter, Geschlecht sowie geografische Region dargestellt, da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung die Daten zu den anderen Subgruppen nicht vorlagen. Für den Endpunkt UE wurden die Analysen getrennt nach Thrombozytenzahl zu Baseline, Albumin zu Baseline und Alpha-Fetoprotein zu Baseline für

unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nicht dargestellt, da die Daten zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vorlagen.

Subgruppenanalysen zur Detektion von Interaktionen konnte nicht durchgeführt werden: Interaktionstests in Hinblick auf Effektmodifikation sind nicht möglich, da in den Studien die zu bewertende Wirkstoffkombination nicht gegen eine andere Therapieoption verglichen wird.

4.3.2.3.3.5.1 Subgruppenergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR₁₂)

Aufgrund der hohen Ansprechraten zu den Studien PEARL-III, PEARL-II, PEARL-IV, SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II, CORAL-I/Kohorte-1, TURQUOISE-I und M14-103 werden von diesen Studien keine Subgruppen dargestellt. Die folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse zum SVR₁₂ der Studie TURQUOISE-II für die oben genannten Faktoren.

Tabelle 4-146: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR₁₂) stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Männer		Frauen	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	17	17 (100,0)	5	5 (100,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	28	27 (96,4)	18	18 (100,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	40	38 (95,0)	16	15 (93,8)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	49	46 (93,8)	16	16 (100,0)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR₁₂-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Männern und bei den Frauen bei 100,0%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR₁₂-Rate bei 96,4% bei den Männern und 100,0% bei den Frauen.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR₁₂-Rate im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Männern bei 95,0% und bei den Frauen bei 93,8%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR₁₂-Rate bei 93,8% bei den Männern und 100,0% bei den Frauen.

Tabelle 4-147: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR₁₂) stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<55 Jahre		≥55 Jahre	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	4	4 (100,0)	18	18 (100,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	7	7 (100,0)	39	38 (97,4)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	22	20 (90,9)	34	33 (97,1)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	21	20 (95,2)	44	42 (95,5)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR₁₂-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten im Alter <55 Jahre und bei den Patienten im Alter ≥55 Jahre bei 100,0%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR₁₂-Rate bei 100,0% bei den Patienten im Alter <55 Jahre und bei 97,4% bei den Patienten im Alter ≥55 Jahre.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR₁₂-Rate im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten im Alter <55 Jahre bei 90,9% und bei den Patienten im Alter ≥55 Jahre bei 97,1%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR₁₂-Rate bei 95,2% bei den Patienten im Alter <55 Jahre und bei 95,5% bei den Patienten im Alter ≥55 Jahre.

Tabelle 4-148: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR₁₂) stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Europa		Nordamerika	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	13	13 (100,0)	9	9 (100,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	36	35 (97,2)	10	10 (100,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	16	16 (100,0)	40	37 (92,5)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	29	29 (100,0)	36	33 (91,7)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR₁₂-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten, die in Europa und Nordamerika eingeschlossen wurden, bei 100,0%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR₁₂-Rate bei 97,2% bei den Patienten, die in Europa behandelt wurden und bei 100,0% bei den Patienten, die in Nordamerika behandelt wurden.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR₁₂-Rate im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten, die in Europa behandelt wurden, bei 100,0% und bei den Patienten, die in Nordamerika behandelt wurden, bei 92,5%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR₁₂-Rate bei 100,0% bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und bei 91,7% bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden.

Tabelle 4-149: Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR₁₂) stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	nicht-schwarz		schwarz	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	21	21 (100,0)	1	1 (100,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	45	44 (97,8)	1	1 (100,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	52	49 (94,2)	4	4 (100,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	63	61 (96,8)	2	1 (50,0)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose gab es jeweils einen schwarzen Patienten. Bei diesen Patienten handelte es sich jeweils um einen Responder. Bei den nicht-schwarzen Patienten lag die SVR₁₂-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den unvorbehandelten Patienten bei 100,0% und bei den vorbehandelten Patienten bei 97,8%.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose erreichten 94,2% der nicht-schwarzen Patienten und 100,0% der schwarzen Patienten den SVR₁₂. Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die SVR₁₂-Rate im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den nicht-schwarzen Patienten bei 96,8% und bei den schwarzen Patienten bei 50,0% (ein Patient).

4.3.2.3.5.2 Subgruppenergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird für die TURQUOISE-II Studie anhand der Fragebögen HCVPRO (Total Score), EQ-5D (EQ-5D VAS Score und EQ-5D-5L Health Index Score) und SF-36v2 (körperlicher Summenscore und mentaler Summenscore) berichtet.

4.3.2.3.3.5.2.1 HCVPRO

Die folgenden Tabellen zeigen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität die Analysen für die oben genannten Subgruppen anhand der Studie TURQUOISE-II.

Tabelle 4-150: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Männer				Frauen			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	17	77,39	78,68	1,29 (13,624)	4	76,56	60,55	-16,02 (8,106)
Post-Behandlungswoche 12	17	77,39	81,43	4,04 (13,316)	3	76,56	92,71	16,15 (23,919)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	28	78,96	78,29	-0,67 (14,752)	17	68,41	69,63	1,22 (11,183)
Post-Behandlungswoche 12	28	78,96	83,43	4,46 (10,773)	16	68,09	74,47	6,37 (12,815)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	40	71,32	70,12	-1,20 (16,725)	15	55,42	51,63	-3,78 (20,836)
Post-Behandlungswoche 12	38	71,70	76,19	4,49 (16,281)	15	58,96	57,17	-1,78 (21,308)

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

Studie Gruppe	Männer				Frauen			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	49	72,97	68,84	-4,13 (16,753)	16	68,46	66,70	-1,76 (12,341)
Post-Behandlungswoche 12	48	73,32	77,12	3,81 (13,800)	15	67,81	70,15	2,34 (11,374)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,29 Punkten bei den Männern und eine mittlere Verschlechterung von -16,02 Punkten bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,04 Punkten bei den Männern und 16,15 Punkten bei den Frauen. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung bei den Männern und eine mittlere Verbesserung von 1,22 Punkten bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,46 Punkten bei den Männern und 6,37 Punkten bei den Frauen.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,20 Punkten bei den Männern und -3,78 Punkten bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,49 Punkten bei den Männern und eine mittlere Verschlechterung von -1,78 Punkten bei den Frauen. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -4,13 Punkten bei den Männern und -1,76 Punkten bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,81 Punkten bei den Männern und 2,34 Punkten bei den Frauen.

Tabelle 4-151: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<55 Jahre				≥55 Jahre			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	4	87,89	88,28	0,39 (4,303)	17	74,72	72,15	-2,57 (15,915)
Post-Behandlungswoche 12	4	87,89	92,19	4,30 (5,469)	16	74,61	80,86	6,25 (16,838)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	6	64,32	71,35	7,03 (11,971)	39	76,61	75,58	-1,03 (13,436)
Post-Behandlungswoche 12	6	64,32	81,51	17,19 (13,221)	38	76,70	79,96	3,26 (10,073)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	22	60,89	59,74	-1,16 (16,790)	33	71,04	68,64	-2,40 (18,641)
Post-Behandlungswoche 12	20	62,84	66,33	3,48 (18,271)	33	71,28	73,53	2,25 (17,876)

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

Studie Gruppe	<55 Jahre				≥55 Jahre			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	21	68,58	67,38	-1,20 (17,883)	44	73,42	68,75	-4,67 (14,672)
Post-Behandlungswoche 12	20	69,19	73,37	4,18 (16,584)	43	73,31	76,43	3,12 (11,514)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung bei Patienten im Alter <55 Jahre und eine mittlere Verschlechterung von -2,57 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,30 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und 6,25 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 7,03 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und eine mittlere Verschlechterung von -1,03 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 17,19 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und 3,26 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,16 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und -2,40 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,48 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und 2,25 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,20 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und -4,67 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,18 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und 3,12 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre.

Tabelle 4-152: Ergebnisse zum HCVPRO stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Europa				Nordamerika			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	12	79,30	74,48	-4,82 (10,732)	9	74,48	76,22	1,74 (18,196)
Post-Behandlungswoche 12	11	79,55	86,79	7,24 (15,692)	9	74,48	78,65	4,17 (15,189)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	35	73,90	75,20	1,31 (11,958)	10	78,75	74,38	-4,38 (17,644)
Post-Behandlungswoche 12	34	73,91	79,16	5,25 (12,700)	10	78,75	83,59	4,84 (5,867)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	16	76,37	67,01	-9,36 (19,497)	39	63,13	64,29	1,16 (16,305)
Post-Behandlungswoche 12	16	76,37	74,60	-1,77 (19,845)	37	64,52	69,17	4,66 (16,848)

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

Studie Gruppe	Europa				Nordamerika			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	29	66,68	64,48	-2,21 (17,814)	36	76,02	71,40	-4,63 (13,985)
Post-Behandlungswoche 12	29	66,68	68,73	2,04 (14,562)	34	76,54	81,20	4,66 (11,987)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -4,82 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und eine mittlere Verbesserung von 1,74 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 7,24 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und 4,17 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,31 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und eine mittlere Verschlechterung von -4,38 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 5,25 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und 4,84 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des HCVPRO zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -9,36 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und eine mittlere Verbesserung von 1,16 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,77 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und eine mittlere Verbesserung von 4,66 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,21 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und -4,63 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 2,04 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und 4,66 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden.

4.3.2.3.3.5.2.2 EQ-5D VAS Score

Die folgenden Tabellen zeigen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS Score) die Analysen für die oben genannten Subgruppen anhand der Studie TURQUOISE-II.

Tabelle 4-153: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Männer				Frauen			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	17	78,41	80,35	1,94 (15,694)	5	74,00	67,00	-7,00 (15,652)
Post-Behandlungswoche 12	17	78,41	82,18	3,76 (15,494)	5	74,00	74,00	0,00 (20,917)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	27	80,67	80,41	-0,26 (15,573)	17	71,18	73,53	2,35 (17,421)
Post-Behandlungswoche 12	27	80,67	82,67	2,00 (13,756)	17	71,18	75,76	4,59 (27,175)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	40	75,88	76,00	0,13 (17,256)	15	64,47	66,80	2,33 (22,260)
Post-Behandlungswoche 12	38	76,58	80,13	3,55 (16,454)	15	65,27	68,13	2,87 (23,427)

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

Studie Gruppe	Männer				Frauen			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	49	75,45	72,98	-2,47 (17,182)	16	71,31	73,00	1,69 (7,897)
Post-Behandlungswoche 12	48	75,67	78,40	2,73 (14,541)	15	70,73	80,13	9,40 (14,166)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,94 Punkten bei den Männern und eine mittlere Verschlechterung von -7,00 Punkten bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,76 Punkten bei den Männern und keine Veränderung bei den Frauen. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung bei den Männern und eine mittlere Verbesserung von 2,35 Punkten bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine Verbesserung von 2,00 Punkten bei den Männern und 4,59 Punkten bei den Frauen.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung bei den Männern und 2,33 Punkten bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,55 Punkten bei den Männern und 2,87 Punkten bei den Frauen. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,47 Punkten bei den Männern und eine mittlere Verbesserung von 1,69 Punkten bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine Verbesserung von 2,73 Punkten bei den Männern und 9,40 Punkten bei den Frauen.

Tabelle 4-154: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<55 Jahre				≥55 Jahre			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	4	87,25	87,00	0,25 (0,500)	18	75,22	75,17	-0,06 (17,538)
Post-Behandlungswoche 12	4	87,25	91,25	4,00 (4,546)	18	75,22	77,89	2,67 (18,114)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	5	62,00	77,00	15,00 (14,577)	39	78,92	77,85	-1,08 (15,591)
Post-Behandlungswoche 12	5	62,00	76,60	14,60 (28,431)	39	78,92	80,44	1,51 (18,363)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	22	62,95	67,14	4,18 (19,841)	33	79,30	77,73	-1,58 (17,587)
Post-Behandlungswoche 12	20	63,50	71,00	7,50 (19,028)	33	79,36	80,21	0,85 (17,920)

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

Studie Gruppe	<55 Jahre				≥55 Jahre			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	21	70,95	70,95	0,00 (14,505)	44	76,09	73,95	-2,14 (16,024)
Post-Behandlungswoche 12	20	71,25	75,10	3,85 (17,221)	43	76,00	80,53	4,53 (13,465)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung bei Patienten im Alter <55 Jahre und keine wesentliche Veränderung bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,00 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und 2,67 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 15,00 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und eine mittlere Verschlechterung von -1,08 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine Verbesserung von 14,60 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und 1,51 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,18 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und eine mittlere Verschlechterung von -1,58 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 7,50 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und 0,85 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine Veränderung bei Patienten im Alter <55 Jahre und eine mittlere Verschlechterung von -2,14 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine Verbesserung von 3,85 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und 4,53 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre.

Tabelle 4-155: Ergebnisse zum EQ-5D VAS Score stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Europa				Nordamerika			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	13	76,23	74,38	-1,85 (17,349)	9	79,11	81,56	2,44 (13,785)
Post-Behandlungswoche 12	13	76,23	75,62	-0,62 (20,077)	9	79,11	87,11	8,00 (7,194)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	34	76,12	77,76	1,65 (17,387)	10	80,00	77,70	-2,30 (11,235)
Post-Behandlungswoche 12	34	76,12	79,12	3,00 (22,085)	10	80,00	83,00	3,00 (8,882)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	16	76,38	70,56	-5,81 (16,314)	39	71,28	74,69	3,41 (18,950)
Post-Behandlungswoche 12	16	76,38	76,69	0,31 (15,555)	37	72,08	76,76	4,68 (19,624)

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

Studie Gruppe	Europa				Nordamerika			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	29	69,66	69,69	0,03 (17,216)	36	78,28	75,64	-2,64 (14,041)
Post-Behandlungswoche 12	29	69,66	72,48	2,83 (16,716)	34	78,62	84,21	5,59 (12,688)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,85 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und eine mittlere Verbesserung von 2,44 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und eine mittlere Verbesserung von 8,00 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,65 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und eine mittlere Verschlechterung -2,30 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine Verbesserung von 3,00 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und 3,00 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -5,81 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und eine mittlere Verbesserung von 3,41 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und 4,68 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und eine mittlere Verschlechterung von -2,64 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine Verbesserung von 2,83 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und 5,59 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden.

4.3.2.3.3.5.2.3 EQ-5D-5L Health Index Score

Die folgenden Tabellen zeigen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L Health Index Score) die Analysen für die oben genannten Subgruppen anhand der Studie TURQUOISE-II.

Tabelle 4-156: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Männer				Frauen			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	17	0,87	0,88	0,01 (0,124)	5	0,87	0,61	-0,25 (0,231)
Post-Behandlungswoche 12	17	0,87	0,87	0,00 (0,097)	5	0,87	0,77	-0,09 (0,127)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	27	0,89	0,86	-0,03 (0,123)	17	0,84	0,80	-0,04 (0,164)
Post-Behandlungswoche 12	27	0,89	0,87	-0,02 (0,145)	17	0,84	0,85	0,01 (0,072)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	40	0,82	0,82	0,00 (0,111)	15	0,76	0,70	-0,06 (0,111)
Post-Behandlungswoche 12	38	0,83	0,83	0,00 (0,101)	15	0,77	0,72	-0,05 (0,151)

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

Studie Gruppe	Männer				Frauen			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	49	0,83	0,79	-0,04 (0,163)	16	0,83	0,85	0,01 (0,081)
Post-Behandlungswoche 12	48	0,83	0,83	-0,01 (0,115)	15	0,83	0,85	0,02 (0,118)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,01 Punkten bei den Männern und eine mittlere Verschlechterung von -0,25 Punkten bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine Veränderung bei den Männern und eine Verschlechterung von -0,09 Punkten bei den Frauen. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei den Männern und -0,04 Punkten bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine Verschlechterung von -0,02 Punkten bei den Männern und eine mittlere Verbesserung von 0,01 Punkten bei den Frauen.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung keine Veränderung bei den Männern und eine mittlere Verschlechterung von -0,06 Punkten bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine Veränderung bei den Männern und eine mittlere Verschlechterung von -0,05 Punkten bei den Frauen. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,04 Punkten bei den Männern und eine mittlere Verbesserung von 0,01 Punkten bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten bei den Männern und eine mittlere Verbesserung von 0,02 Punkten bei den Frauen.

Tabelle 4-157: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<55 Jahre				≥55 Jahre			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	4	0,88	0,90	0,02 (0,191)	18	0,87	0,80	-0,07 (0,185)
Post-Behandlungswoche 12	4	0,88	0,91	0,03 (0,068)	18	0,87	0,83	-0,04 (0,113)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	5	0,91	0,94	0,03 (0,060)	39	0,87	0,82	-0,04 (0,143)
Post-Behandlungswoche 12	5	0,91	0,91	0,00 (0,061)	39	0,87	0,85	-0,01 (0,129)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	22	0,75	0,74	-0,01 (0,102)	33	0,84	0,81	-0,03 (0,122)
Post-Behandlungswoche 12	20	0,76	0,76	0,00 (0,139)	33	0,85	0,82	-0,03 (0,104)

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

Studie Gruppe	<55 Jahre				≥55 Jahre			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	21	0,84	0,78	-0,05 (0,224)	44	0,83	0,81	-0,01 (0,093)
Post-Behandlungswoche 12	20	0,84	0,81	-0,03 (0,172)	43	0,83	0,84	0,01 (0,075)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV+RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,02 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und eine mittlere Verschlechterung von -0,07 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,03 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und eine mittlere Verschlechterung von -0,04 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,03 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und eine mittlere Verschlechterung von -0,04 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine Veränderung bei Patienten im Alter <55 Jahre und eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV+RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,01 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und -0,03 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine Veränderung bei Patienten im Alter <55 Jahre und eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,05 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und -0,01 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine Verschlechterung von -0,03 bei Patienten im Alter <55 Jahre und eine mittlere Verbesserung von 0,01 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre.

Tabelle 4-158: Ergebnisse zum EQ-5D-5L Health Index Score stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Europa				Nordamerika			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	13	0,87	0,80	-0,07 (0,224)	9	0,88	0,86	-0,02 (0,113)
Post-Behandlungswoche 12	13	0,87	0,82	-0,05 (0,108)	9	0,88	0,89	0,02 (0,102)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	34	0,87	0,83	-0,04 (0,155)	10	0,87	0,84	-0,02 (0,054)
Post-Behandlungswoche 12	34	0,87	0,86	-0,02 (0,120)	10	0,87	0,88	0,01 (0,134)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	16	0,88	0,82	-0,06 (0,120)	39	0,77	0,77	0,00 (0,107)
Post-Behandlungswoche 12	16	0,88	0,85	-0,03 (0,124)	37	0,78	0,77	-0,01 (0,117)

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

Studie Gruppe	Europa				Nordamerika			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	29	0,79	0,76	-0,03 (0,201)	36	0,87	0,84	-0,03 (0,088)
Post-Behandlungswoche 12	29	0,79	0,78	-0,01 (0,132)	34	0,87	0,88	0,01 (0,100)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV+RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,07 Punkten bei den europäischen Patienten und -0,02 Punkten bei den Patienten in Nordamerika sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,05 Punkten bei den europäischen Patienten und eine mittlere Verbesserung von 0,02 Punkten bei den Patienten in Nordamerika. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,04 Punkten bei den europäischen Patienten und -0,02 Punkten bei den Patienten in Nordamerika sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,02 Punkten bei den europäischen Patienten und eine mittlere Verbesserung von 0,01 Punkten bei den Patienten in Nordamerika.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Health Index Score zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV+RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,06 Punkten bei den europäischen Patienten und keine Veränderung bei den Patienten in Nordamerika sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei den europäischen Patienten und -0,01 Punkten bei den Patienten in Nordamerika. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,03 Punkten bei den europäischen Patienten und -0,03 Punkten bei den Patienten in Nordamerika sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine Verschlechterung von -0,01 Punkten bei den europäischen Patienten und eine mittlere Verbesserung von 0,01 Punkten bei den Patienten in Nordamerika.

4.3.2.3.3.5.2.4 SF-36v2 (körperlicher Summenscore)

Die folgenden Tabellen zeigen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2- körperlicher Summenscore) die Analysen für die oben genannten Subgruppen anhand der Studie TURQUOISE-II.

Tabelle 4-159: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Männer				Frauen			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	17	51,61	49,91	-1,70 (7,270)	4	54,80	47,45	-7,35 (7,058)
Post-Behandlungswoche 12	17	51,61	50,71	-0,90 (8,508)	4	54,80	55,28	0,49 (4,949)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	28	51,26	49,74	-1,52 (5,466)	18	48,15	45,92	-2,23 (5,202)
Post-Behandlungswoche 12	28	51,26	50,50	-0,76 (6,546)	17	48,74	49,29	0,56 (4,919)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	40	49,02	46,78	-2,24 (6,967)	15	39,51	41,54	2,03 (7,836)
Post-Behandlungswoche 12	38	49,49	49,01	-0,47 (7,569)	15	40,11	42,69	2,59 (7,544)

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

Studie Gruppe	Männer				Frauen			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	49	49,09	47,15	-1,94 (6,541)	16	46,92	45,98	-0,94 (7,825)
Post-Behandlungswoche 12	47	49,24	49,60	0,36 (6,746)	15	46,98	48,15	1,17 (8,735)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des körperlichen Summenscores des SF-36v2 zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,70 Punkten bei den Männern und eine mittlere Verschlechterung von -7,35 Punkten bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,90 bei den Männern und eine mittlere Verbesserung von 0,49 Punkten bei den Frauen. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,52 Punkten bei den Männern und -2,23 Punkten bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine Verschlechterung von -0,76 Punkten bei den Männern und eine mittlere Verbesserung von 0,56 Punkten bei den Frauen.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des körperlichen Summenscores des SF-36v2 zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,24 Punkten bei den Männern und eine mittlere Verbesserung von 2,03 Punkten bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung bei den Männern und eine mittlere Verbesserung von 2,59 Punkten bei den Frauen. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,94 Punkten bei den Männern und von -0,94 Punkten bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung bei den Männern und eine Verbesserung von 1,17 Punkten bei den Frauen.

Tabelle 4-160: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<55 Jahre				≥55 Jahre			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	4	53,35	51,18	-2,17 (3,551)	17	51,95	49,03	-2,92 (8,134)
Post-Behandlungswoche 12	4	53,35	54,35	1,00 (4,581)	17	51,95	50,93	-1,02 (8,521)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	7	50,16	49,23	-0,93 (3,030)	39	50,02	48,07	-1,95 (5,645)
Post-Behandlungswoche 12	6	52,16	52,98	0,82 (5,804)	39	50,02	49,59	-0,43 (6,039)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	22	43,89	45,00	1,11 (6,059)	33	48,12	45,49	-2,53 (7,917)
Post-Behandlungswoche 12	20	44,59	45,24	0,65 (7,796)	33	48,19	48,43	0,24 (7,625)

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

Studie Gruppe	<55 Jahre				≥55 Jahre			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	21	48,20	46,31	-1,89 (7,261)	44	48,73	47,13	-1,60 (6,698)
Post-Behandlungswoche 12	20	48,38	48,11	-0,27 (9,369)	42	48,85	49,80	0,95 (6,010)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des körperlichen Summenscores des SF-36v2 zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,17 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und eine mittlere Verschlechterung von -2,92 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,00 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und eine mittlere Verschlechterung von -1,02 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,93 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und eine mittlere Verschlechterung von -1,95 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,82 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und keine wesentliche Veränderung bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des körperlichen Summenscores des SF-36v2 zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,11 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und eine mittlere Verschlechterung um -2,53 Punkte bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung um 0,65 Punkte bei Patienten im Alter <55 Jahre und keine wesentliche Veränderung bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,89 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und von -1,60 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung bei Patienten im Alter <55 Jahre und eine mittlere Verbesserung von 0,95 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre.

Tabelle 4-161: Ergebnisse zum SF-36v2 (körperlicher Summenscore) stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Europa				Nordamerika			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	12	51,14	49,51	-1,63 (7,329)	9	53,65	49,34	-4,30 (7,670)
Post-Behandlungswoche 12	12	51,14	51,78	0,64 (5,042)	9	53,65	51,32	-2,33 (10,682)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	36	50,93	48,81	-2,12 (5,091)	10	46,85	46,22	-0,63 (6,211)
Post-Behandlungswoche 12	35	51,29	50,29	-1,00 (6,397)	10	46,85	49,18	2,33 (3,065)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	16	52,07	49,18	-2,88 (6,764)	39	44,11	43,78	-0,33 (7,594)
Post-Behandlungswoche 12	16	52,07	52,45	0,38 (8,704)	37	44,57	44,97	0,40 (7,229)

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

Studie Gruppe	Europa				Nordamerika			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	29	48,35	46,98	-1,36 (8,074)	36	48,72	46,76	-1,96 (5,741)
Post-Behandlungswoche 12	28	48,41	47,48	-0,93 (7,885)	34	48,93	50,71	1,78 (6,462)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des körperlichen Summenscores des SF-36v2 zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,63 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und -4,30 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,64 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und eine mittlere Verschlechterung von -2,33 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,12 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und -0,63 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,00 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und eine Verbesserung von 2,33 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des körperlichen Summenscores des SF-36v2 zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,88 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und von -0,33 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung bei den Patienten, die in Europa und Nordamerika eingeschlossen wurden. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,36 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und -1,96 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,93 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und eine mittlere Verbesserung von 1,78 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden.

4.3.2.3.5.2.5 SF-36v2 (mentaler Summenscore)

Die folgenden Tabellen zeigen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2 - mentaler Summenscore) die Analysen für die oben genannten Subgruppen anhand der Studie TURQUOISE-II.

Tabelle 4-162: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Männer				Frauen			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	17	48,87	49,73	0,86 (8,594)	4	36,47	31,65	-4,82 (4,156)
Post-Behandlungswoche 12	17	48,87	49,23	0,36 (8,126)	4	36,47	46,89	10,42 (19,732)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	28	50,87	50,66	-0,21 (9,967)	18	46,14	45,79	-0,34 (6,732)
Post-Behandlungswoche 12	28	50,87	54,57	3,71 (8,092)	17	46,60	51,56	4,96 (9,041)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	40	48,06	45,39	-2,68 (11,103)	15	43,96	36,45	-7,51 (16,769)
Post-Behandlungswoche 12	38	47,78	49,16	1,39 (9,170)	15	44,77	38,67	-6,10 (20,479)

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

Studie Gruppe	Männer				Frauen			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	49	47,61	45,11	-2,50 (9,274)	16	46,21	43,00	-3,21 (12,410)
Post-Behandlungswoche 12	47	48,00	49,75	1,75 (7,595)	15	45,76	44,68	-1,08 (10,200)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des mentalen Summenscores des SF-36v2 zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,86 Punkten bei den Männern und eine mittlere Verschlechterung von -4,82 Punkten bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung bei den Männern und 10,42 Punkten bei den Frauen. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung keine wesentliche Veränderung bei den Männern und bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,71 Punkten bei den Männern und 4,96 Punkten bei den Frauen.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des mentalen Summenscores des SF-36v2 zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,68 Punkten bei den Männern und -7,51 Punkten bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,39 Punkten bei den Männern und eine mittlere Verschlechterung von -6,10 Punkten bei den Frauen. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,50 Punkten bei den Männern und -3,21 Punkten bei den Frauen sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,75 Punkten bei den Männern und eine mittlere Verschlechterung von -1,08 Punkten bei den Frauen.

Tabelle 4-163: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<55 Jahre				≥55 Jahre			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	4	54,17	50,79	-3,38 (2,440)	17	44,71	45,23	0,52 (8,912)
Post-Behandlungswoche 12	4	54,17	52,54	-1,63 (4,365)	17	44,71	47,90	3,19 (12,298)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	7	46,68	49,88	3,20 (5,169)	39	49,44	48,55	-0,88 (9,167)
Post-Behandlungswoche 12	6	48,08	55,23	7,15 (8,170)	39	49,44	53,16	3,72 (8,426)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	22	43,88	38,99	-4,89 (13,562)	33	48,99	45,59	-3,40 (12,635)
Post-Behandlungswoche 12	20	43,53	42,98	-0,55 (13,370)	33	48,98	48,14	-0,84 (13,906)

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

Studie Gruppe	<55 Jahre				≥55 Jahre			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	21	44,43	43,05	-1,39 (10,369)	44	48,62	45,33	-3,29 (9,933)
Post-Behandlungswoche 12	20	44,12	45,94	1,82 (10,306)	42	49,05	49,76	0,71 (7,269)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des mentalen Summenscores des SF-36v2 zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -3,38 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und eine mittlere Verbesserung von 0,52 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,63 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und eine mittlere Verbesserung von 3,19 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 3,20 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und eine mittlere Verschlechterung von -0,88 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 7,15 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und 3,72 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des mentalen Summenscores des SF-36v2 zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -4,89 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und -3,40 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -0,55 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und -0,84 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -1,39 Punkten bei Patienten im Alter <55 Jahre und -3,29 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 1,82 bei Patienten im Alter <55 Jahre und von 0,71 Punkten bei Patienten im Alter ≥ 55 Jahre.

Tabelle 4-164: Ergebnisse zum SF-36v2 (mentaler Summenscore) stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Europa				Nordamerika			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	12	46,76	44,04	-2,72 (7,691)	9	46,18	49,29	3,11 (8,001)
Post-Behandlungswoche 12	12	46,76	49,05	2,29 (14,615)	9	46,18	48,44	2,26 (5,036)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)								
Ende der Behandlung	36	47,81	48,33	0,52 (7,227)	10	53,37	50,29	-3,07 (13,011)
Post-Behandlungswoche 12	35	48,08	52,90	4,82 (8,576)	10	53,37	55,30	1,93 (7,653)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	16	47,95	38,07	-9,88 (15,686)	39	46,54	44,95	-1,58 (10,916)
Post-Behandlungswoche 12	16	47,95	43,05	-4,89 (19,023)	37	46,48	47,55	1,07 (10,220)

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

Studie Gruppe	Europa				Nordamerika			
	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)	N	Baseline Mittelwert	Endwert Mittelwert	Veränderung Mittelwert (SD)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose								
TURQUOISE-II								
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)								
Ende der Behandlung	29	43,56	40,94	-2,63 (11,121)	36	50,26	47,54	-2,71 (9,229)
Post-Behandlungswoche 12	28	44,17	44,91	0,74 (10,015)	34	50,17	51,51	1,34 (6,714)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung								

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des mentalen Summenscores des SF-36v2 zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,72 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und eine mittlere Verbesserung von 3,11 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 2,29 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und 2,26 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,52 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und eine mittlere Verschlechterung von -3,07 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 4,82 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und 1,93 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden.

Im Hinblick auf die Lebensqualität anhand des mentalen Summenscores des SF-36v2 zeigte sich im Rahmen der Studie TURQUOISE-II unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -9,88 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und -1,58 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -4,89 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und eine mittlere Verbesserung von 1,07 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich nach Ende der Behandlung eine mittlere Verschlechterung von -2,63 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und -2,71 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden sowie 12 Wochen nach Ende der Behandlung eine mittlere Verbesserung von 0,74 Punkten bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und von 1,34 Punkten bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden.

4.3.2.3.3.5.3 Subgruppenergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Wie im Abschnitt 4.3.2.3.3.5 ausgeführt, werden im Rahmen der Subgruppenanalysen in Hinblick auf den Endpunkt UE folgende UE anhand der Studie TURQUOISE-II dargestellt:

- Gesamtrate an UE
- UE speziellen Interesses:
 - Anämie-bedingte Ereignisse
 - Hautausschläge (Rash)

○ Bilirubin-bedingte Ereignisse

Die Ereignisraten bei den Endpunkten SUE, Therapieabbruch aufgrund UE, schwere Hautreaktionen und Leber-bezogene Ereignisse sind zu gering, um innerhalb der Subgruppenergebnisse sinnvoll interpretiert werden zu können, deshalb wurde auf diese Darstellung verzichtet.

4.3.2.3.3.5.3.1 Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen

Die folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse zur Gesamtrate UE für die oben genannten Subgruppen anhand der Studie TURQUOISE-II.

Tabelle 4-165: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Männer		Frauen	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	17	15 (88,2)	5	5 (100)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	28	25 (89,3)	18	18 (100)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	40	38 (95,0)	16	14 (87,5)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	49	43 (87,8)	16	16 (100,0)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich eine UE-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Männern von 88,2% und bei den Frauen von 100,0%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 89,3% bei den Männern und 100,0% bei den Frauen.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich eine UE-Rate im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Männern von 95,02% und bei den Frauen von 87,5%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-

Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 87,8% bei den Männern und 100,0% bei den Frauen.

Tabelle 4-166: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<55 Jahre		≥55 Jahre	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	4	3 (75,0)	18	17 (94,4)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	7	7 (100,0)	39	36 (92,3)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	22	22 (100,0)	34	30 (88,2)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	21	20 (95,2)	44	39 (88,6)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich eine UE-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten im Alter <55 Jahre von 75,0% und bei den Patienten im Alter ≥55 Jahre von 94,4%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 100,0% bei den Patienten im Alter <55 Jahre und 92,3% bei den Patienten im Alter ≥55 Jahre.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich eine UE-Rate im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten im Alter <55 Jahre von 100,0% und bei den Patienten im Alter ≥55 Jahre von 88,2%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 95,2% bei den Patienten im Alter <55 Jahre und 88,6% bei den Patienten im Alter ≥55 Jahre.

Tabelle 4-167: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<800.000 IU/mL		≥800.000 IU/mL	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	5	4 (80,0)	17	16 (94,1)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	8	7 (87,5)	38	36 (94,7)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	9	8 (88,9)	47	44 (93,6)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	5	4 (80,0)	60	55 (91,7)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IU: International Unit; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich eine UE-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einer HCV-RNA <800.000 IU/mL von 80,0% und bei den Patienten mit einer HCV-RNA ≥800.000 IU/mL von 94,1%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 87,5% bei den Patienten mit einer HCV-RNA <800.000 IU/mL und 94,7% bei den Patienten mit einer HCV-RNA ≥800.000 IU/mL.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich eine UE-Rate im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einer HCV-RNA <800.000 IU/mL von 88,9% und bei den Patienten mit einer HCV-RNA ≥800.000 IU/mL von 93,6%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 80,0% bei den Patienten mit einer HCV-RNA <800.000 IU/mL und 91,7% bei den Patienten mit einer HCV-RNA ≥800.000 IU/mL.

Tabelle 4-168: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Europa		Nordamerika	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	13	12 (92,3)	9	8 (88,9)

Studie Gruppe	Europa		Nordamerika	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	36	34 (94,4)	10	9 (90,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	16	15 (93,8)	40	37 (92,5)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	29	27 (93,1)	36	32 (88,9)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich im 12-wöchigen Behandlungsarm eine UE-Rate von 92,3% bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und von 88,9% bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 94,4% bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und 90,0% bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich im 24-wöchigen Behandlungsarm eine UE-Rate von 93,8% bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und von 92,5% bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 93,1% bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und bei 88,9% bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden.

Tabelle 4-169: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	nicht-schwarz		schwarz	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	21	20 (95,2)	1	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	45	42 (93,3)	1	1 (100,0)

Studie Gruppe	nicht-schwarz		schwarz	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	52	49 (94,2)	4	3 (75,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	63	58 (92,1)	2	1 (50,0)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose gab es jeweils einen schwarzen Patienten. Der unvorbehandelte Patient berichtete kein UE, der vorbehandelte Patient berichtete mindestens ein UE. Bei den nicht-schwarzen Patienten lag die UE-Rate bei 95,2% bei den unvorbehandelten Patienten und bei 93,3% bei den vorbehandelten Patienten.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose berichteten 94,2% der nicht-schwarzen Patienten und 75,0% der schwarzen Patienten mindestens ein UE. Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 92,1% bei den nicht-schwarzen Patienten und bei 50,0% (ein Patient) bei den schwarzen Patienten.

Tabelle 4-170: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach BMI zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<30 kg/m ²		≥30 kg/m ²	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	20	18 (90,0)	2	2 (100,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	35	34 (97,1)	11	9 (81,8)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen) ¹	41	37 (90,2)	15	15 (100,0)

Studie Gruppe	<30 kg/m ²		≥30 kg/m ²	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	47	43 (91,5)	18	16 (88,9)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich eine UE-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei Patienten mit niedrigem BMI (<30 kg/m²) von 90,0% und bei den Patienten mit höherem BMI (≥30 kg/m²) von 100,0%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 97,1% bei den Patienten mit BMI <30 kg/m² und 81,8% bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m².

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich eine UE-Rate im 24-wöchigen Behandlungsarm bei Patienten mit niedrigem BMI (<30 kg/m²) von 90,2% und bei den Patienten mit höherem BMI (≥30 kg/m²) von 100,0%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 91,5% bei den Patienten mit BMI <30 kg/m² und 88,9% bei den Patienten mit BMI ≥30 kg/m².

Tabelle 4-171: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	CC		nicht-CC	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	4	4 (100,0)	18	16 (88,9)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	6	6 (100,0)	40	37 (92,5)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	16	14 (87,5)	40	38 (95,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	9	9 (100,0)	56	50 (89,3)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich eine UE-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit CC-Genotyp von 100,0% und bei den Patienten mit nicht-CC-Genotyp von 88,9%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 100,0% bei den Patienten mit CC-Genotyp und 92,5% bei den Patienten mit nicht-CC-Genotyp.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich eine UE-Rate im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit CC-Genotyp von 87,5% und bei den Patienten mit nicht-CC-Genotyp von 95,0%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 100,0% bei den Patienten mit CC-Genotyp und 89,3% bei den Patienten mit nicht-CC-Genotyp.

In den folgenden Tabellen werden für die Studie TURQUOISE-II an HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (unvorbehandelte und vorbehandelte) die Subgruppen CTP-Score, Baseline-Thrombozytenzahl, Baseline-Albumin und Baseline-Alpha-Fetoprotein zusätzlich betrachtet.

Tabelle 4-172: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach CTP-Score zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	5		>5	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	17	15 (88,2)	5	5 (100,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	38	37 (97,4)	8	6 (75,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	42	39 (92,9)	14	13 (92,9)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	52	48 (92,3)	13	11 (84,6)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich eine UE-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einem CTP-Score von 5 von 88,2%, bei den Patienten mit einem CTP-Score >5

von 100,0%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 97,4% bei den Patienten einem CTP-Score von 5 und bei 75,0% für Patienten einem CTP-Score >5.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich eine UE-Rate im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einem CTP-Score von 5 sowie 92,9%, bei den Patienten mit einem CTP-Score >5 von 92,9%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 92,3% bei den Patienten einem CTP-Score von 5 und bei 84,6% für Patienten einem CTP-Score >5.

Tabelle 4-173: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<90 x 10 ⁹ /L		≥90 x 10 ⁹ /L	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	2	2 (100,0)	20	18 (90,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	10	10 (100,0)	36	33 (91,7)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich eine UE-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit niedriger Thrombozytenzahl (<90 x 10⁹/L) von 100,0% und bei den Patienten mit hoher Thrombozytenzahl (≥90 x 10⁹/L) von 90,0%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 100,0% bei den Patienten mit einer Thrombozytenzahl <90 x 10⁹/L und bei 91,7% bei den Patienten mit einer Thrombozytenzahl ≥90 x 10⁹/L.

Tabelle 4-174: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<35 g/L		≥35 g/L	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	4	4 (100,0)	18	16 (88,9)

Studie Gruppe	<35 g/L		≥35 g/L	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	5	4 (80,0)	41	39 (95,1)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich eine UE-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit niedrigem Albuminwert (<35 g/L) von 100,0% und bei den Patienten mit hohem Albuminwert (≥35 g/L) von 88,9%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 80,0% bei den Patienten mit einem Albuminwert <35 g/L und 95,1% bei Patienten mit einem Albuminwert ≥35 g/L.

Tabelle 4-175: Ergebnisse zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<20 ng/mL		≥20 ng/mL	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	15	14 (93,3)	7	6 (85,7)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	33	32 (97,0)	13	11 (84,6)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich eine UE-Rate im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit niedrigem Alpha-Fetoproteinwert (<20 ng/mL) von 93,3% und bei den Patienten mit hohem Alpha-Fetoproteinwert (≥20 ng/mL) von 85,7%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die UE-Rate bei 97,0% bei den Patienten mit einem Alpha-Fetoproteinwert <20 ng/mL und bei 84,6% bei Patienten mit einem Alpha-Fetoproteinwert ≥20 ng/mL.

4.3.2.3.3.5.2 Anämie-bedingte Ereignisse

Die folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse für Anämie-bedingte Ereignisse für die oben genannten Subgruppen anhand der Studien TURQUOISE-II.

Tabelle 4-176: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Männer		Frauen	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	17	2 (11,8)	5	2 (40,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	28	2 (7,1)	18	5 (27,8)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	40	5 (12,5)	16	2 (12,5)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	49	3 (6,1)	16	4 (25,0)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Männern bei 11,8% und bei den Frauen bei 40,0%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten Anämie-bedingten Ereignissen bei 7,1% bei den Männern und 27,8% bei den Frauen.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Männern und Frauen bei 12,5%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen bei 6,1% bei den Männern und 25,0% bei den Frauen

Tabelle 4-177: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<55 Jahre		≥55 Jahre	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	4	0 (0,0)	18	4 (22,2)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	7	1 (14,3)	39	6 (15,4)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	22	1 (4,5)	34	6 (17,6)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	21	2 (9,5)	44	5 (11,4)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose traten im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten unter 55 Jahren keine Anämie-bedingten Ereignisse auf, bei den Patienten ab 55 Jahren lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen bei 22,2%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen bei 14,3% (ein Patient) bei den Patienten unter 55 Jahren und bei 15,4% bei den Patienten ab 55 Jahren.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose traten im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten unter 55 Jahren bei einem Patienten (4,5%) ein Anämie-bedingtes Ereignis auf, bei den Patienten ab 55 Jahren lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen bei 17,6%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen bei 9,5% bei den Patienten unter 55 Jahren und bei 11,4% bei den Patienten ab 55 Jahren.

Tabelle 4-178: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<800.000 IU/mL		≥800.000 IU/mL	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	5	1 (20,0)	17	3 (17,6)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	8	0 (0,0)	38	7 (18,4)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	9	2 (22,2)	47	5 (10,6)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	5	1 (20,0)	60	6 (10,0)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IU: International Unit; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einer HCV-RNA <800.000 IU/mL bei 20% (ein Patient) und bei den Patienten mit einer HCV-RNA ≥800.000 IU/mL bei 17,6%. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose traten keine Anämie-bedingten Ereignisse auf bei den Patienten mit einer HCV-RNA <800.000 IU/mL auf, 18,4% der Patienten mit einer HCV-RNA ≥800.000 IU/mL berichteten mindestens ein Anämie-bedingtes Ereignis.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einer HCV-RNA <800.000 IU/mL bei 22,2% und bei den Patienten mit einer HCV-RNA ≥800.000 IU/mL bei 10,6%. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose trat bei einem Patienten (20,0%) mit einer HCV-RNA <800.000 IU/mL mindestens ein Anämie-bedingtes Ereignis auf, 10,0% der Patienten mit einer HCV-RNA ≥800.000 IU/mL berichteten mindestens ein Anämie-bedingtes Ereignis.

Tabelle 4-179: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Europa		Nordamerika	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	13	4 (30,8)	9	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	36	7 (19,4)	10	0 (0,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	16	1 (6,3)	40	6 (15,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	29	3 (10,3)	36	4 (11,1)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten in Europa bei 30,8%, bei den Patienten in Nordamerika traten keine Anämie-bedingten Ereignisse auf. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen bei 19,4% bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden, bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden traten keine Anämie-bedingten Ereignisse auf.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten in Europa bei 6,3% (ein Patient), bei den Patienten in Nordamerika trat bei 15,0% der Patienten mindestens ein Anämie-bedingtes Ereignis auf. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen bei 10,3% bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und bei 11,1% bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden.

Tabelle 4-180: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	nicht-schwarz		schwarz	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	21	4 (19,0)	1	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	45	7 (15,6)	1	0 (0,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	52	6 (11,5)	4	1 (25,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	63	7 (11,1)	2	0 (0,0)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose wurde jeweils nur ein schwarzer Patient eingeschlossen, dieser berichtete kein Anämie-bedingtes Ereignis. Bei den nicht-schwarzen Patienten lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den unvorbehandelten Patienten bei 19,0% und bei den vorbehandelten Patienten bei 15,6%.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose berichteten 11,5% der nicht-schwarzen und ein schwarzer (25,0%) Patient mindestens ein Anämie-bedingtes Ereignis. Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen im 12-wöchigen Behandlungsarm bei nicht-schwarzen Patienten bei 11,1%, bei den schwarzen Patienten wurden keine Anämie-bedingten Ereignisse berichtet.

Tabelle 4-181: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach BMI zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<30 kg/m ²		≥30 kg/m ²	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	20	4 (20,0)	2	0 (0,0)

Studie Gruppe	<30 kg/m ²		≥30 kg/m ²	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	35	6 (17,1)	11	1 (9,1)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	41	6 (14,6)	15	1 (6,7)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	47	5 (10,6)	18	2 (11,1)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einem BMI <30 kg/m² bei 20,0%, bei den Patienten mit einem BMI ≥30 kg/m² traten keine Anämie-bedingten Ereignisse auf. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen bei 17,1% bei den Patienten mit einem BMI <30 kg/m² und ein Patient (9,1%) mit einem BMI ≥30 kg/m².

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einem BMI <30 kg/m² bei 14,6%, bei den Patienten mit einem BMI ≥30 kg/m² bei 6,7% (ein Patient). Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen bei 10,6% bei den Patienten mit einem BMI <30 kg/m² und bei 11,1% bei den Patienten mit einem BMI ≥30 kg/m².

Tabelle 4-182: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	CC		nicht-CC	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	4	0 (0,0)	18	4 (22,2)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	6	1 (16,7)	40	6 (15,0)

Studie Gruppe	CC		nicht-CC	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	16	1 (6,3)	40	6 (15,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	9	0 (0,0)	56	7 (12,5)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose traten im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit CC-Genotyp keine Anämie-bedingten Ereignisse auf, bei den Patienten mit nicht-CC-Genotyp lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen bei 22,2%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen bei 16,7% (ein Patient) bei den CC-Genotyp-Patienten und bei 15,0% bei den nicht-CC-Genotyp-Patienten.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose berichtete im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit CC-Genotyp ein Patient (6,3%) mindestens ein Anämie-bedingtes Ereignis, bei den Patienten mit nicht-CC-Genotyp lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen bei 15,0%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose traten keine Anämie-bedingten Ereignisse auf bei den CC-Genotyp-Patienten und bei 12,5% bei den nicht-CC-Genotyp-Patienten.

In den folgenden Tabellen werden für die Studie TURQUOISE-II an HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (unvorbehandelte und vorbehandelte) die Subgruppen CTP-Score, Baseline-Thrombozytenzahl, Baseline-Albumin und Baseline-Alpha-Fetoprotein zusätzlich betrachtet.

Tabelle 4-183: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach CTP-Score zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	5		>5	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	17	2 (11,8)	5	2 (40,0)

Studie Gruppe	5		>5	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	38	6 (15,8)	8	1 (12,5)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	42	4 (9,5)	14	3 (21,4)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	52	6 (11,5)	13	1 (7,7)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einem CTP-Score von 5 bei 11,8%, bei den Patienten mit einem CTP-Score von >5 bei 40%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen bei 15,8% bei Patienten mit einem CTP-Score von 5 und bei 12,5% (ein Patient) bei Patienten mit einem CTP-Score von >5.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einem CTP-Score von 5 bei 9,5%, bei den Patienten mit einem CTP-Score von >5 bei 21,4%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen bei 11,5% bei Patienten mit einem CTP-Score von 5 und bei einem Patienten (7,7%) mit einem CTP-Score von >5.

Tabelle 4-184: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<90 x 10 ⁹ /L		≥90 x 10 ⁹ /L	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	2	0 (0,0)	20	4 (20,0)

Studie Gruppe	<90 x 10 ⁹ /L		≥90 x 10 ⁹ /L	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	10	1 (10,0)	36	6 (16,7)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose traten im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einer Thrombozytenzahl <90 x 10⁹/L bei keinem Patienten Anämie-bedingte Ereignisse auf, bei den Patienten mit einer Thrombozytenzahl ≥90 x 10⁹/L lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen bei 20,0%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen bei 10,0% (ein Patient) bei den Patienten mit einer Thrombozytenzahl <90 x 10⁹/L und bei 16,7% bei den Patienten mit einer Thrombozytenzahl ≥90 x 10⁹/L.

Tabelle 4-185: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<35 g/L		≥35 g/L	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	4	2 (50,0)	18	2 (11,1)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	5	0 (0,0)	41	7 (17,1)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einem Albuminwert <35 mg/L bei 50,0% und bei den Patienten mit einem Albuminwert ≥35 mg/L bei 11,1%. Bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose traten keine Anämie-bedingten Ereignisse auf, 17,1% der Patienten mit einem Albuminwert ≥35 mg/L berichteten mindestens ein Anämie-bedingtes Ereignis.

Tabelle 4-186: Ergebnisse zu Anämie-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<20 ng/mL		≥20 ng/mL	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	15	3 (20,0)	7	1 (14,3)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	33	4 (12,1)	13	3 (23,1)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich eine Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit niedrigem Alpha-Fetoproteinwert (<20 ng/mL) von 20,0% und bei den Patienten mit hohem Alpha-Fetoproteinwert (≥20 ng/mL) von 14,3% (ein Patient). Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Anämie-bedingten Ereignissen bei 21,1% bei den Patienten mit einem Alpha-Fetoproteinwert <20 ng/mL und bei 23,1% bei Patienten mit einem Alpha-Fetoproteinwert ≥20 ng/mL.

4.3.2.3.3.5.3 Hautausschläge (Rash)

Die folgenden Tabellen zeigen für Hautausschläge (Rash) die Analysen für die oben genannten Subgruppen anhand der Studie TURQUOISE-II.

Tabelle 4-187: Ergebnisse zu Hautausschläge (Rash) stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Männer		Frauen	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	17	3 (17,6)	5	1 (20,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	28	5 (17,9)	18	10 (55,6)

Studie Gruppe	Männer		Frauen	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	40	14 (35,0)	16	8 (50,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	49	21 (42,9)	16	8 (50,0)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Männern bei 17,6% und bei den Frauen bei 20,0% (ein Patient). Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 17,9% bei den Männern und 55,6% bei den Frauen.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Männern bei 35,0% und bei den Frauen bei 50,0%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 42,9% bei den Männern und 50,0% bei den Frauen.

Tabelle 4-188: Ergebnisse zu Hautausschlägen (Rash) stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<55 Jahre		≥55 Jahre	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	4	1 (25,0)	18	3 (16,7)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	7	3 (42,9)	39	12 (30,8)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	22	10 (45,5)	34	12 (35,3)

Studie Gruppe	<55 Jahre		≥55 Jahre	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	21	9 (42,9)	44	20 (45,5)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten unter 55 Jahren bei 25,0% (ein Patient) und bei den Patienten ab 55 Jahren bei 16,7%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 42,9% bei den jüngeren Patienten (<55 Jahre) und 30,8% bei den älteren Patienten (≥55 Jahre).

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten unter 55 Jahren bei 45,5% und bei den Patienten ab 55 Jahren bei 35,3%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 42,9% bei den jüngeren Patienten (<55 Jahre) und 45,5% bei den älteren Patienten (≥55 Jahre).

Tabelle 4-189: Ergebnisse zu Hautausschläge (Rash) stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<800.000 IU/mL		≥800.000 IU/mL	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	5	1 (20,0)	17	3 (17,6)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	8	4 (50,0)	38	11 (28,9)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	9	2 (22,2)	47	20 (42,6)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	5	2 (40,0)	60	27 (45,0)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IU: International Unit; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einer HCV-RNA <800.000 IU/mL bei 20,0% (ein Patient) und bei den Patienten mit einer HCV-RNA $\geq$ 800.000 IU/mL bei 17,6%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 50,0% bei den Patienten mit einer HCV-RNA <800.000 IU/mL und 28,9% bei den Patienten mit einer HCV-RNA $\geq$ 800.000 IU/mL.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einer HCV-RNA <800.000 IU/mL bei 22,2% und bei den Patienten mit einer HCV-RNA $\geq$ 800.000 IU/mL bei 42,6%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 40,0% bei den Patienten mit einer HCV-RNA <800.000 IU/mL und 45,0% bei den Patienten mit einer HCV-RNA $\geq$ 800.000 IU/mL.

Tabelle 4-190: Ergebnisse zu Hautausschlägen (Rash) stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Europa		Nordamerika	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	13	1 (7,7)	9	3 (33,3)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	36	13 (36,1)	10	2 (20,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	16	8 (50,0)	40	14 (35,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	29	15 (51,7)	36	14 (38,9)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten in Europa bei 7,7% (ein Patient) und bei den Patienten in Nordamerika bei 33,3%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 36,1% bei

den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und 20,0% bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten in Europa bei 50,0% und bei den Patienten in Nordamerika bei 35,0%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 51,7% bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und 38,9% bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden.

Tabelle 4-191: Ergebnisse zu Hautausschläge (Rash) stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	nicht-schwarz		schwarz	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	21	4 (19,0)	1	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	45	15 (33,3)	1	0 (0,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	52	21 (40,4)	4	1 (25,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	63	29 (46,0)	2	0 (0,0)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose wurde jeweils nur ein schwarzer Patient eingeschlossen, der keine Hautausschläge (Rash) berichtete. Bei den nicht-schwarzen Patienten lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den unvorbehandelten Patienten bei 19,0% und bei den vorbehandelten Patienten bei 33,3%.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose berichteten 40,4% der nicht-schwarzen und 25,0% der schwarzen (ein Patient) Patienten mindestens einen Hautausschlag (Rash). Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit

Hautausschlägen (Rash) im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den nicht-schwarzen Patienten bei 46,0%, keine schwarzen Patienten berichteten Hautausschläge (Rash).

Tabelle 4-192: Ergebnisse zu Hautausschläge (Rash) stratifiziert nach BMI zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<30 kg/m ²		≥30 kg/m ²	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	20	4 (20,0)	2	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	35	11 (31,4)	11	4 (36,4)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	41	14 (34,1)	15	8 (53,3)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	47	23 (48,9)	18	6 (33,3)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einem BMI <30 kg/m² bei 20,0%, bei den Patienten mit einem BMI ≥30 kg/m² traten keine Hautausschläge (Rash) auf. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 31,4% bei den Patienten mit einem BMI <30 kg/m² und 36,4% bei den Patienten mit einem BMI ≥30 kg/m².

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einem BMI <30 kg/m² bei 34,1%, bei den Patienten mit einem BMI ≥30 kg/m² bei 53,3%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 48,9% bei den Patienten mit einem BMI <30 kg/m² und 33,3% bei den Patienten mit einem BMI ≥30 kg/m².

Tabelle 4-193: Ergebnisse zu Hautausschläge (Rash) stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	CC		nicht-CC	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	4	0 (0,0)	18	4 (22,2)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	6	2 (33,3)	40	13 (32,5)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	16	7 (43,8)	40	15 (37,5)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	9	4 (44,4)	56	25 (44,6)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose trat im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit CC-Genotyp kein Hautausschlag (Rash) auf, bei den Patienten mit nicht-CC-Genotyp lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 22,2%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 33,3% bei den Patienten mit CC-Genotyp und 32,5% bei den Patienten mit nicht-CC-Genotyp.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose trat im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit CC-Genotyp bei 43,8% mindestens ein Hautausschlag (Rash) auf, bei den Patienten mit nicht-CC-Genotyp lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 37,5%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 44,4% bei den Patienten mit CC-Genotyp und 44,6% bei den Patienten mit nicht-CC-Genotyp.

In den folgenden Tabellen werden für die Studie TURQUOISE-II an HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (unvorbehandelte und vorbehandelte) die Subgruppen CTP-Score, Baseline-Thrombozytenzahl, Baseline-Albumin und Baseline-Alpha-Fetoprotein zusätzlich betrachtet.

Tabelle 4-194: Ergebnisse zu Hautausschläge (Rash) stratifiziert nach CTP-Score zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	5		>5	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	17	4 (23,5)	5	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	38	13 (34,2)	8	2 (25,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	42	16 (38,1)	14	6 (42,9)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	52	20 (38,5)	13	9 (69,2)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einem CTP-Score von 5 bei 23,5%, bei den Patienten mit einem CTP-Score von >5 traten keine Hautausschläge (Rash) auf. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 34,2% der Patienten mit einem CTP-Score von 5 und bei 25,0% der Patienten mit einem CTP-Score von >5.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einem CTP-Score von 5 bei 38,1% und bei 42,9% der Patienten mit einem CTP-Score von >5. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 38,5% der Patienten mit einem CTP-Score von 5 und bei 69,2% der Patienten mit einem CTP-Score von >5.

Tabelle 4-195: Ergebnisse zu Hautausschläge (Rash) stratifiziert nach Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<90 x 10 ⁹ /L		≥90 x 10 ⁹ /L	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	2	1 (50,0)	20	3 (15,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	10	3 (30,0)	36	12 (33,3)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einer Thrombozytenzahl <90 x 10⁹/L bei 50% (ein Patient) und bei den Patienten mit einer Thrombozytenzahl ≥90 x 10⁹/L bei 15,0%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 30,0% der Patienten mit einer Thrombozytenzahl <90 x 10⁹/L und bei 33,3% der Patienten mit einer Thrombozytenzahl ≥90 x 10⁹/L.

Tabelle 4-196: Ergebnisse zu Hautausschläge (Rash) stratifiziert nach Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<35 g/L		≥35 g/L	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	4	0 (0,0)	18	4 (22,2)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	5	1 (20,0)	41	14 (34,1)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose traten im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einem Albuminwert <35 g/L keine Hautausschläge (Rash) auf, bei den Patienten mit einem Albuminwert ≥35 g/L lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 22,2%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der

Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 20,0% (ein Patient) bei den Patienten mit einem Albuminwert <35 g/L und bei 34,1% der Patienten mit einem Albuminwert ≥35 g/L.

Tabelle 4-197: Ergebnisse zu Hautausschlägen (Rash) stratifiziert nach Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<20 ng/mL		≥20 ng/mL	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	15	2 (13,3)	7	2 (28,6)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	33	11 (33,3)	13	4 (30,8)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich eine Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit niedrigem Alpha-Fetoproteinwert (<20 ng/mL) von 13,3% und bei den Patienten mit hohem Alpha-Fetoproteinwert (≥20 ng/mL) von 28,6%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Hautausschlägen (Rash) bei 33,3% der Patienten mit einem Alpha-Fetoproteinwert <20 ng/mL und bei 30,8% der Patienten mit einem Alpha-Fetoproteinwert ≥20 ng/mL.

4.3.2.3.3.5.3.4 Bilirubin-bedingte Ereignisse

Die folgenden Tabellen zeigen für den Endpunkt Bilirubin-bedingte Ereignisse die Analysen für die oben genannten Subgruppen anhand der Studien TURQUOISE-II.

Tabelle 4-198: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Geschlecht aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Männer		Frauen	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	17	2 (11,8)	5	1 (20,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	28	4 (14,3)	18	4 (22,2)

Studie Gruppe	Männer		Frauen	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	40	5 (12,5)	16	1 (6,3)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	49	4 (8,2)	16	1 (6,3)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Männern bei 11,8% und bei den Frauen bei 20,0% (eine Frau). Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 14,3% bei den Männern und 22,2% bei den Frauen.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Männern bei 12,5% und bei den Frauen bei 6,3% (eine Frau). Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 8,2% bei den Männern und 6,3% (eine Patientin) bei den Frauen.

Tabelle 4-199: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<55 Jahre		≥55 Jahre	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	4	0 (0,0)	18	3 (16,7)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	7	3 (42,9)	39	5 (12,8)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	22	1 (4,5)	34	5 (14,7)

Studie Gruppe	<55 Jahre		≥55 Jahre	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	21	2 (9,5)	44	3 (6,8)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose traten im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten unter 55 Jahren keine Bilirubin-bedingten Ereignisse auf, bei den Patienten ab 55 Jahren lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 16,7%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 42,9% bei den jüngeren Patienten (<55 Jahre) und 12,8% bei den älteren Patienten (≥55 Jahre).

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose traten im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten unter 55 Jahren bei einem Patienten (4,5%) mindestens ein Bilirubin-bedingtes Ereignis auf, bei den Patienten ab 55 Jahren lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 14,7%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 9,5% der jüngeren Patienten (<55 Jahre) und 6,8% der älteren Patienten (≥55 Jahre).

Tabelle 4-200: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach HCV-RNA zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<800.000 IU/mL		≥800.000 IU/mL	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	5	2 (40,0)	17	1 (5,9)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	8	2 (25,0)	38	6 (15,8)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	9	0 (0,0)	47	6 (12,8)

Studie Gruppe	<800.000 IU/mL		≥800.000 IU/mL	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	5	0 (0,0)	60	5 (8,3)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IU: International Unit; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einer HCV-RNA <800.000 IU/mL bei 40,0% und bei den Patienten mit einer HCV-RNA ≥800.000 IU/mL bei 5,9% (ein Patient). Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 25,0% der Patienten mit einer HCV-RNA <800.000 IU/mL und 15,8% der Patienten mit einer HCV-RNA ≥800.000 IU/mL.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose trat im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einer HCV-RNA <800.000 IU/mL kein Bilirubin-bedingtes Ereignis auf, bei den Patienten mit einer HCV-RNA ≥800.000 IU/mL lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 12,8%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose trat ebenfalls kein Bilirubin-bedingtes Ereignis bei den Patienten mit einer HCV-RNA <800.000 IU/mL auf, die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen der Patienten mit einer HCV-RNA ≥800.000 IU/mL lag bei 8,3%.

Tabelle 4-201: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach geografischer Region aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Europa		Nordamerika	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	13	2 (15,4)	9	1 (11,1)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	36	7 (19,4)	10	1 (10,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	16	5 (31,3)	40	1 (2,5)

Studie Gruppe	Europa		Nordamerika	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	29	3 (10,3)	36	2 (5,6)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten in Europa bei 15,4% und bei den Patienten in Nordamerika bei 11,1% (ein Patient). Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 19,4% bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und bei 10,0% (ein Patient) bei den Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten in Europa bei 31,3% und bei den Patienten in Nordamerika bei 2,5% (ein Patient). Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 10,3% bei den Patienten, die in Europa eingeschlossen wurden und bei 5,6% bei Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden.

Tabelle 4-202: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Ethnie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	nicht-schwarz		schwarz	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	21	3 (14,3)	1	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	45	8 (17,8)	1	0 (0,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	52	5 (9,6)	4	1 (25,0)

Studie Gruppe	nicht-schwarz		schwarz	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	63	5 (7,9)	2	0 (0,0)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose wurde jeweils nur ein schwarzer Patient eingeschlossen, dieser berichtete kein Bilirubin-bedingtes Ereignis. Bei den nicht-schwarzen Patienten lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den unvorbehandelten Patienten bei 14,3% und bei den vorbehandelten Patienten bei 17,8%.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose berichteten 9,6% der nicht-schwarzen und ein schwarzer (25,0%) Patient mindestens ein Bilirubin-bedingtes Ereignis. Bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den nicht-schwarzen Patienten bei 7,9%, bei den schwarzen Patienten traten keine Bilirubin-bedingten Ereignisse auf.

Tabelle 4-203: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach BMI zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<30 kg/m ²		≥30 kg/m ²	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	20	3 (15,0)	2	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	35	6 (17,1)	11	2 (18,2)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	41	5 (12,2)	15	1 (6,7)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	47	3 (6,4)	18	2 (11,1)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einem BMI <30 kg/m² bei 15,0%, bei den Patienten mit einem BMI ≥30 kg/m² traten keine Bilirubin-bedingten Ereignisse auf. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 17,1% der Patienten mit einem BMI <30 kg/m² und bei 18,2% der Patienten mit einem BMI ≥30 kg/m².

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einem BMI <30 kg/m² bei 12,2%, bei den Patienten mit einem BMI ≥30 kg/m² trat bei einem Patienten mindestens ein Bilirubin-bedingtes Ereignis auf. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 6,4% der Patienten mit einem BMI <30 kg/m² und bei 11,1% der Patienten mit einem BMI ≥30 kg/m².

Tabelle 4-204: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach IL28B-Genotyp aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	CC		nicht-CC	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	4	0 (0,0)	18	3 (16,7)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	6	0 (0,0)	40	8 (20,0)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	16	1 (6,3)	40	5 (12,5)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	9	2 (22,2)	56	3 (5,4)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose traten im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit CC-Genotyp keine Bilirubin-bedingten Ereignisse auf, bei Patienten mit nicht-CC-Genotyp lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 16,7%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose traten bei den CC-Genotyp-Patienten

keine Bilirubin-bedingten Ereignisse auf, bei den nicht-CC-Genotyp-Patienten lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 20,0%.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose berichtete im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit CC-Genotyp ein Patient (6,3%) mindestens ein Bilirubin-bedingtes Ereignis, bei Patienten mit nicht-CC-Genotyp lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 12,5%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose berichteten 22,2% der CC-Genotyp-Patienten mindestens ein Bilirubin-bedingtes Ereignis, bei den nicht-CC-Genotyp-Patienten lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 5,4%.

In den folgenden Tabellen werden für die Studie TURQUOISE-II an HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (unvorbehandelte und vorbehandelte) die Subgruppen CTP-Score, Baseline-Thrombozytenzahl, Baseline-Albumin und Baseline-Alpha-Fetoprotein zusätzlich betrachtet.

Tabelle 4-205: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach CTP-Score zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	5		>5	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	17	2 (11,8)	5	1 (20,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	38	7 (18,4)	8	1 (12,5)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	42	6 (14,3)	14	0 (0,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (24 Wochen)	52	3 (5,8)	13	2 (15,4)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einem CTP-Score von 5 bei 11,8%, Patienten mit einem CTP-Score von >5 bei 20,0%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten

Ereignissen bei 18,4% bei den Patienten mit einem CTP-Score von 5 und bei 12,5% bei den Patienten mit einem CTP-Score von >5.

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen im 24-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einem CTP-Score von 5 bei 14,3%, keine Patienten mit einem CTP-Score von >5 berichteten Bilirubin-bedingte Ereignisse. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 5,8% der Patienten mit einem CTP-Score von 5 und bei 15,4% der Patienten mit einem CTP-Score von >5.

Tabelle 4-206: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Thrombozytenzahl zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<90 x 10 ⁹ /L		≥90 x 10 ⁹ /L	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	2	0 (0,0)	20	3 (15,0)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	10	3 (30,0)	36	5 (13,9)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose trat im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einer Thrombozytenzahl <90 x 10⁹/L kein Bilirubin-bedingtes Ereignis auf, bei den Patienten mit einer Thrombozytenzahl ≥90 x 10⁹/L lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 15,0%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 30,0% der Patienten mit einer Thrombozytenzahl <90 x 10⁹/L und bei 13,9% der Patienten mit einer Thrombozytenzahl ≥90 x 10⁹/L.

Tabelle 4-207: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Albumin zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<35 g/L		≥35 g/L	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	4	1 (25,0)	18	2 (11,1)

Studie Gruppe	<35 g/L		≥35 g/L	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	5	1 (20,0)	41	7 (17,1)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit einem Albuminwert <35 g/L bei 25,0% (ein Patient) und bei den Patienten mit einem Albuminwert ≥35 g/L bei 11,1%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 20,0% (ein Patient) bei den Patienten mit einem Albuminwert <35 g/L und bei 17,1% bei den Patienten mit einem Albuminwert ≥35 g/L.

Tabelle 4-208: Ergebnisse zu Bilirubin-bedingten Ereignissen stratifiziert nach Alpha-Fetoprotein zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	<20 ng/mL		≥20 ng/mL	
	N	n (%)	N	n (%)
Studie an unvorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	15	1 (6,7)	7	2 (28,6)
Studie an vorbehandelten HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose				
TURQUOISE-II				
OBV/PTV/r+DSV +RBV (12 Wochen)	33	5 (15,2)	13	3 (23,1)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin				

In der TURQUOISE-II Studie an unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich eine Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen im 12-wöchigen Behandlungsarm bei den Patienten mit niedrigem Alpha-Fetoproteinwert (<20 ng/mL) von 6,7% (ein Patient) und bei den Patienten mit hohem Alpha-Fetoproteinwert (≥20 ng/mL) von 28,6%. Für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Rate der Patienten mit Bilirubin-bedingten Ereignissen bei 15,2% bei den Patienten mit einem Alpha-Fetoproteinwert <20 ng/mL und bei 23,1% bei Patienten mit einem Alpha-Fetoproteinwert ≥20 ng/mL.

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.

Unvorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Zirrhose

Bei allen 209 unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Zirrhose konnte auf Grundlage einer RCT (PEARL-III, Abschnitt 4.3.2.3.2.1) Virusfreiheit 12 Wochen nach tatsächlichem oder geplantem Therapieende nachgewiesen werden.

Unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +PBO hatten 67,0% der Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion innerhalb der Beobachtungsphase ein UE, dabei wurde bei 1,9% der Patienten ein SUE beobachtet. Es kam bei keinem der 209 Patienten zu einem Therapieabbruch aufgrund UE.

Während der Beobachtungsphase trat bei einem Patient (0,5%) ein Anämie-bedingtes Ereignis auf, bei 10,5% der Patienten zeigten sich Hautausschläge (Rash) und zwei Patienten (1,0%) erfuhren Bilirubin-bedingte Ereignisse. Bei keinem der Patienten traten schwere Hautreaktionen oder Leber-bezogene Ereignisse auf.

Vorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Zirrhose

Innerhalb einer RCT an vorbehandelten Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose (PEARL-II, Abschnitt 4.3.2.3.2.1) erreichten alle 91 Patienten ein virologisches Ansprechen 12 Wochen nach tatsächlichem oder geplantem Therapieende.

77,9% der Patienten mit HCV-Genotyp-1b Infektion berichteten unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV innerhalb der Beobachtungsphase ein UE und bei 2,1% der Patienten wurde ein SUE beobachtet. Bei keinem der 91 Patienten kam es zu einem Therapieabbruch aufgrund UE.

Während der Beobachtungsphase traten im Rahmen dieser Studie keine Anämie-bedingte Ereignisse, schwere Hautreaktionen oder Leber-bezogene Ereignisse auf. Bei 13,7% der Patienten wurden Hautausschläge (Rash) und bei 2,1% der Patienten Bilirubin-bedingte Ereignisse beobachtet.

Unvorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion ohne Zirrhose

Auf Grundlage von zwei RCT (PEARL-IV und SAPPHERE-I, Abschnitt 4.3.2.3.2.1) an unvorbehandelten Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ist bei 97 von 100 Patienten (97,0%) bzw. 308 von 322 (95,7%) der Patienten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV eine Virusfreiheit 12 Wochen nach tatsächlichem oder geplantem Therapieende zu beobachten.

Im Rahmen der PEARL-IV Studie traten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 92,0% der Patienten während der Behandlungsdauer von 12 Wochen und innerhalb der 30 Tage Nachbeobachtungsphase UE auf. Im Rahmen der Studie SAPPHERE-I waren unter gleicher Behandlung bei 87,6% der 322 Patienten UE zu beobachten. In dieser Studie traten unter Behandlung mit Placebo bei 74,3% der 105 Patienten UE auf, wobei die Beobachtungsphase in diesem Arm um etwa 30 Tage kürzer war.

SUE traten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Rahmen der PEARL-IV Studie bei 3,0% der Patienten auf, unter gleicher Behandlung im Rahmen der SAPPHERE-I Studie bei 2,2% der Patienten. Unter Behandlung mit Placebo erlitten keine Patienten SUE. Therapieabbrüche aufgrund UE gab es in der PEARL-IV Studie nicht. In der Studie SAPPHERE-I kam es unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei zwei Patienten (0,6%) zu einem Therapieabbruch aufgrund UE, im Placeboarm bei einem Patienten (1,0%).

In der Studie PEARL-IV traten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 9,0% der Patienten ein Anämie-bedingtes Ereignis auf. In der Studie SAPPHERE-I erlitten unter gleicher Behandlung 7,1% der Patienten anämische Ereignisse, unter Behandlung mit Placebo traten anämische Ereignisse bei keinem Patienten auf. Zu Hautausschlägen (Rash) kam es im Rahmen der Studie PEARL-IV bei 26,0% der Patienten, im Rahmen der SAPPHERE-I bei 29,5% der Patienten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV und bei 11,4% der Patienten unter Behandlung mit Placebo. Schwere Hautreaktionen traten in beiden Studien nicht auf. Bilirubin-bedingte Ereignisse wurden in der Studie PEARL-IV bei 1,0% der Patienten beobachtet und unter gleicher Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 1,6% der Patienten in der Studie SAPPHERE-I. Im Placeboarm dieser Studie wurden keine Bilirubin-bedingten Ereignisse berichtet. Leber-bezogene Ereignisse traten in der PEARL-IV Studie nicht auf. In der Studie SAPPHERE-I trat im Behandlungsarm mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ein Leber-bezogenes Ereignis (0,3%) auf, im Placeboarm wurde kein Leber-bezogenes Ereignis beobachtet.

Bei der Bewertung der UE im Rahmen der Studie SAPPHERE-I ist zu beachten, dass die Beobachtungszeit im Placeboarm um etwa 30 Tage kürzer war.

In der Studie SAPPHERE-I verstarb im Behandlungsarm OBV/PTV/r+DSV +RBV ein Patient im Beobachtungszeitraum.

Vorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion ohne Zirrhose

Auf Grundlage einer RCT an vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion ohne Zirrhose (SAPPHERE-II, Abschnitt 4.3.2.3.2.1) zeigten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV 166 von 173 Patienten (96,0%) eine Virusfreiheit 12 Wochen nach tatsächlichem oder geplante Therapieende.

Unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV traten bei 93,6% von 173 Patienten UE auf, unter Behandlung mit Placebo bei 82,5% von 57 Patienten. SUE traten unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 1,7% der Patienten auf, im Placeboarm gab es keine SUE. Im

Behandlungsarm mit OBV/PTV/r+DSV +RBV kam es bei einem Patienten (0,6%) zu einem Therapieabbruch aufgrund UE, im Placeboarm bei keinem Patienten.

Anämie-bedingte Ereignisse wurden unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei 7,5% der Patienten beobachtet, im Placeboarm bei keinem Patienten. Hautausschläge (Rash) wurden im Behandlungsarm bei 35,3% der Patienten, im Placeboarm bei 22,8% der Patienten berichtet. Schwere Hautreaktionen und Leber-bezogene Ereignisse traten nicht auf. Unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV wurden Bilirubin-bedingte Ereignisse bei 2,3% der Patienten und im Placeboarm bei keinem der Patienten beobachtet.

Bei der Bewertung der UE im Rahmen der Studie SAPPHERE-II ist zu berücksichtigen, dass die Beobachtungszeit im Placeboarm um etwa 30 Tage kürzer war als im Behandlungsarm mit OBV/PTV/r+DSV +RBV.

Unvorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion und kompensierter Zirrhose

Innerhalb einer RCT an unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion und kompensierter Zirrhose (TURQUOISE-II, Abschnitt 4.3.2.3.2.1) erreichten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV über 12 Wochen alle 22 Patienten eine Virusfreiheit 12 Wochen nach tatsächlichem oder geplantem Therapieende.

Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lassen sich für diese Patientenpopulation keine durchweg konsistenten Ergebnisse anhand der Fragebögen HCVPRO, EQ-5D (EQ-5D VAS Score und EQ-5D-5L Health Index Score), SF-36v2 (körperlicher Summenscore und mentaler Summenscore) ableiten. Alle Responderanalysen zeigen jedoch, dass sich für den Großteil der Patienten (52,4% bis 76,2%) keine Verschlechterung um die jeweilige MID ergab.

Unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV traten während der Behandlungsphase von 12 Wochen und der 30-tägigen Nachbehandlungszeit bei 90,9% von 22 Patienten UE auf, SUE ereigneten sich nur bei einem Patienten (4,5%). Es kam bei keinem Patient zu einem Therapieabbruch aufgrund UE.

Anämie-bedingte Ereignisse und Hautausschläge (Rash) traten bei 18,2% der Patienten auf. Schwere Hautreaktionen und Leber-bezogene Ereignisse kamen nicht vor. Bilirubin-bedingte Ereignisse erlitten 13,6% der beobachteten Patienten.

Vorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion und kompensierter Zirrhose

Auf Grundlage einer RCT an vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion und kompensierter Zirrhose (TURQUOISE-II, Abschnitt 4.3.2.3.2.1) erreichten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV über 12 Wochen 45 von 46 Patienten (97,8%) eine Virusfreiheit 12 Wochen nach tatsächlichem oder geplantem Therapieende.

Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lassen sich auch für diese Patientenpopulation keine durchweg konsistenten Ergebnisse anhand der Fragebögen HCVPRO, EQ-5D (EQ-5D VAS Score und EQ-5D-5L Health Index Score), SF-36v2

(körperlicher Summenscore und mentaler Summenscore) ableiten. Auch bei den vorbehandelten Genotyp-1b-Patienten zeigen die Responderanalysen, dass sich für den Großteil der Patienten (57,8% bis 78,3%) keine Verschlechterung um die jeweilige MID ergab.

In dieser Patientenpopulation traten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Beobachtungszeitraum bei 93,5% der Patienten UE auf, bei einem von 46 Patienten (2,2%) jedoch nur SUE. Es kam zu keinem Therapieabbruch aufgrund UE innerhalb der Studie.

Bei 15,2% der Patienten kam es im Beobachtungszeitraum zu einem Anämie-bedingten Ereignis und bei 32,6% zu Hautausschlägen (Rash). Schwere Hautreaktionen wurden nicht berichtet. Bilirubin-bedingte Ereignisse wurden bei 17,4% der Patienten und Leber-bezogene Ereignisse bei einem Patienten (2,2%) beobachtet.

Unvorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion und kompensierter Zirrhose

Auf Basis einer RCT an unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion und kompensierter Zirrhose (TURQUOISE-II, Abschnitt 4.3.2.3.2.1) erreichten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV über 24 Wochen 53 von 56 Patienten (94,6%) eine Virusfreiheit 12 Wochen nach tatsächlichem oder geplantem Therapieende.

Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lassen sich auch für diese Patientenpopulation keine durchweg konsistenten Ergebnisse anhand der Fragebögen HCVPRO, EQ-5D (EQ-5D VAS Score und EQ-5D-5L Health Index Score), SF-36v2 (körperlicher Summenscore und mentaler Summenscore) ableiten. Auch bei den unvorbehandelten Genotyp-1a-Patienten zeigen die Responderanalysen, dass sich für den Großteil der Patienten (54,5% bis 74,5%) keine Verschlechterung um die jeweilige MID ergab.

Unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV kam es im Beobachtungszeitraum bei 92,9% der Patienten zu UE, bei nur zwei Patienten (3,6%) zu SUE. Therapieabbrüche aufgrund UE kamen bei drei Patienten vor (5,4%).

Anämie-bedingte Ereignisse erlitten 12,5% der Patienten, Hautausschläge (Rash) 39,3% der Patienten und Bilirubin-bedingte Ereignisse 10,7% der Patienten. Schwere Hautreaktionen und Leber-bezogene Ereignisse traten im Beobachtungszeitraum nicht auf.

Vorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion und kompensierter Zirrhose

Basierend auf einer RCT Studie an vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion und kompensierter Zirrhose (TURQUOISE-II, Abschnitt 4.3.2.3.2.1) erreichten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV über 24 Wochen 62 von 65 Patienten (95,4%) ein virologisches Ansprechen 12 Wochen nach tatsächlichem oder geplantem Therapieende.

Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lassen sich auch für diese Patientenpopulation keine durchweg konsistenten Ergebnisse anhand der Fragebögen HCVPRO, EQ-5D (EQ-5D VAS Score und EQ-5D-5L Health Index Score), SF-36v2

(körperlicher Summenscore und mentaler Summenscore) ableiten. Auch bei den vorbehandelten Genotyp-1a-Patienten zeigen die Responderanalysen, dass sich für den Großteil der Patienten (60,0% - 66,2%) keine Verschlechterung um die jeweilige MID ergab.

Bei 90,8% der Patienten traten unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Beobachtungszeitraum UE auf, SUE bei nur drei Patienten (4,6%). Bei einem Patienten war ein Therapieabbruch aufgrund UE zu beobachten (1,5%).

Bei 10,8% der Patienten wurden Anämie-bedingte Ereignisse berichtet, bei 44,6% der Patienten Hautausschläge (Rash), bei 7,7% der Patienten Bilirubin-bedingte Ereignisse und bei 3,1% der Patienten Leber-bezogene Ereignisse. Schwere Hautreaktionen wurden während der Studiendauer nicht beobachtet.

Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion nach Lebertransplantation

Auf Basis einer RCT an Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion nach Lebertransplantation (CORAL-I/Kohorte-1, Abschnitt 4.3.2.3.2.1) erreichten 33 von 34 Patienten (97,1%) unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +PBO eine Virusfreiheit 12 Wochen nach tatsächlichem oder geplantem Therapieende.

Bei 97,1% der Patienten traten im Beobachtungszeitraum UE auf, bei 5,9% der Patienten SUE und ein Patient (2,9%) brach die Therapie aufgrund eines UE ab.

Anämie-bedingte Ereignisse erlitten 29,4% der Patienten, Hautausschläge (Rash) 38,2% der Patienten. Schwere Hautreaktionen, Bilirubin-bedingte Ereignisse und Leber-bezogene Ereignisse traten im Rahmen der Studie nicht auf.

Patienten mit HCV-Genotyp-1-HIV-Ko-Infektion

Innerhalb einer RCT an Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion (TURQUOISE-I, Abschnitt 4.3.2.3.2.1) erreichten 29 von 31 Patienten (93,5%) unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bzw. 29 von 32 Patienten (90,6%) unter 24-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ein virologisches Ansprechen 12 Wochen nach tatsächlichem oder geplantem Therapieende.

Unter 12-wöchiger Therapie erlitten 90,3% der Patienten UE, unter 24-wöchiger Therapie 87,5% der Patienten. SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE traten in der Studie nicht auf.

Anämie-bedingte Ereignisse wurden bei 12,9% der Patienten mit 12-wöchiger Behandlung bzw. bei 9,4% der Patienten mit 24-wöchiger Behandlung berichtet, Hautausschläge (Rash) bei 29,0% bzw. 21,9% der Patienten. 22,6% der Patienten bzw. 6,3% der Patienten erlitten unter 12-wöchiger bzw. 24-wöchiger Behandlung Bilirubin-bedingte Ereignisse. Schwere Hautreaktionen und Leber-bezogene Ereignisse wurden während der Studiendauer nicht beobachtet.

Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie

Auf Basis einer RCT an Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie (M14-103, Abschnitt 4.3.2.3.2.1) erreichten 37 von 38 Patienten (97,4%) unter 12-wöchiger Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV eine Virusfreiheit 12 Wochen nach tatsächlichem oder geplantem Therapieende.

Unter 12-wöchiger Therapie erlitten im Beobachtungszeitraum 92,1% der Patienten UE, bei zwei Patienten (5,3%) traten SUE auf und bei einem Patient (2,6%) ein Therapieabbruch aufgrund UE.

Anämie-bedingte Ereignisse erlitten im Beobachtungszeitraum 15,8% der Patienten, Hautausschläge (Rash) 18,4% der Patienten und Bilirubin-bedingte Ereignisse ein Patient (2,6%). Schwere Hautreaktionen und Leber-bezogene Ereignisse traten im Rahmen der Studie nicht auf.

Generell waren Subgruppenanalysen mit dem Ziel, mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren, aufgrund der Studiendesigns und des fehlenden Vergleiches gegen die zVT nicht möglich bzw. nicht geeignet.

Auf die Darstellung von Subgruppen bezüglich SVR₁₂ wurde aufgrund von Ansprechraten von nahezu 100% in allen Patientenpopulationen mit Ausnahme der Patienten mit kompensierter Zirrhose verzichtet. Bei letzterem zeigten sich konsistente Ergebnisse zu SVR₁₂ über alle Subgruppen hinweg. Als Folge der fast vollständigen Ansprechraten kann man für alle Subgruppen auf konsistente Ergebnisse von ebenso nahezu 100% schließen.

In Hinblick auf die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE wurden für die HCV-Genotyp-1-Patienten mit Zirrhose Subgruppenanalysen dargestellt. Über alle hier betrachteten Subgruppen hinweg zeigten sich weitgehend konsistente Ergebnisse.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens des Wirkstoffes DSV wurden 10 Fragestellungen formuliert, für die relevante Studien vorliegen.

Die Fragestellungen sind unter Angabe der jeweiligen Patientenpopulation und der zur Beantwortung der Fragestellung herangezogenen Evidenz zusammenfassend in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-209: Verwendete Evidenz zur Beantwortung der jeweiligen Fragestellung

Fragestellung Patientenpopulation	Evidenz für Nutzaussage gegenüber zVT	Unterstützende Evidenz
<i>Fragestellung 1:</i> unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	Direkter Vergleich in der Studie MALACHITE-I	PEARL-III
<i>Fragestellung 2:</i> vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	PEARL-II (MALACHITE-II ¹⁾)	-
<i>Fragestellung 3:</i> unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose	Direkter Vergleich in der Studie MALACHITE-I	PEARL-IV; SAPPHIRE-I
<i>Fragestellung 4:</i> vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose	Direkter Vergleich in der Studie MALACHITE-II	SAPPHIRE-II
<i>Fragestellung 5:</i> unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	TURQUOISE-II	-
<i>Fragestellung 6:</i> vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	TURQUOISE-II	-
<i>Fragestellung 7:</i> unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	TURQUOISE-II	-
<i>Fragestellung 8:</i> vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	TURQUOISE-II	-
<i>Fragestellung 9:</i> HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	CORAL-I/Kohorte-1	-
<i>Fragestellung 10:</i> HCV-GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko- Infektion	TURQUOISE-I	-
¹⁾ In der Studie MALACHITE-II werden vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelt, was nicht dem zugelassenen Behandlungsregime OBV/PTV/r+DSV. Die Ergebnisse dieser Studie werden unterstützend im bei der Beschreibung des Zusatznutzens (Abschnitt 4.4.2) beschrieben. Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus		

Für die Beantwortung der Fragestellungen 1 (unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose), 3 (unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose) und 4 (vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose) wurden zwei RCT herangezogen, MALACHITE-I und MALACHITE-II. Diese Studien entsprechen aufgrund ihres Designs nach § 5 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe 1b. In der Studie

MALACHITE-I wurden in die Arme A und B HCV-Genotyp-1a-Patienten eingeschlossen, in die Arme C, D und E HCV-Genotyp-1b-Patienten. Die Randomisierung der Studie MALACHITE-II erfolgte stratifiziert nach Subgenotyp (1a oder nicht-1a), sodass eine Strukturgleichheit der Behandlungsarme auch innerhalb der Strata angenommen werden kann. Somit ist von einer hohen internen Validität der Ergebnisse dieser Studien auch für die Subpopulationen der HCV-Genotyp-1a und 1b-Patienten auszugehen.

Für alle RCT ist auf Studienebene von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die fehlende Verblindung innerhalb der Studien wirkt sich nicht grundsätzlich mindernd auf die Aussagesicherheit der Resultate aus, sondern wird bei der endpunktspezifischen Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt. Aufgrund der standardisierten Erfassung und objektiven Messbarkeit von Wirksamkeitsendpunkten im Indikationsgebiet ist insbesondere beim Endpunkt SVR von einer hohen Aussagesicherheit auszugehen. Für subjektive Endpunkte wird auf Endpunktebene eine Herabstufung der Aussagesicherheit aufgrund einer fehlenden Verblindung vorgenommen.

Für die Beantwortung der Fragestellungen 2 (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten, ohne Zirrhose), 5 - 8 (unvorbehandelte und vorbehandelte HCV-Genotyp-1a- und HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose) sowie 10 (HCV-Genotyp-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion) wurden die RCT PEARL-II, TURQUOISE-II und TURQUOISE-I eingeschlossen. Grundsätzlich entsprechen diese Studien aufgrund ihres Designs nach § 5 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe 1b. Während die Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II aktiv-kontrolliert sind und direkte Vergleiche zur zVT beinhalten, vergleichen die Studien PEARL-II, TURQUOISE-II und TURQUOISE-I eine Behandlung mit und ohne RBV (OBV/PTV/r+DSV ±RBV) oder unterschiedliche Behandlungsdauern (12 vs. 24 Wochen) des zu bewertenden Arzneimittels. Diese Studien liefern somit keine direkte Evidenz zur Fragestellung.

Es werden für die Fragestellungen 2, 5 - 8 und 10 jeweils nur die Studienarme betrachtet, in denen die Patienten zulassungskonform behandelt werden, deshalb entsprechen diese Studien im Rahmen des Vergleichs gegenüber der zVT der Evidenzstufe IV.

Für die Beantwortung der Fragestellungen 9 (HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation) wurde die Studie CORAL-I/Kohorte-1 herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine einarmige Studie, die nach § 5 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe IV zugeordnet wird. Aufgrund ihres Studiendesigns gelten solche Studien als potenziell hoch verzerrt.

Bei den Studien PEARL-II, TURQUOISE-II und TURQUOISE-I sowie CORAL-I/Kohorte-1 ist jeweils keine Kontrollgruppe ohne das zu bewertende Arzneimittel vorhanden. Allerdings führt die in der Indikation cHCV-Infektion weitgehend standardisierte Sammlung und Auswertung der Proben sowie der Verwendung standardisierter Kriterien für ein Therapieansprechen zu der Einschätzung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse zum SVR adäquat ist, um die Ergebnisse aus einzelnen Behandlungsarmen und einarmigen Studien im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen, etwa durch den Vergleich zu

historischen Raten. Für alle Studien war ein Zentrallabor eingebunden, um sicherzustellen, dass alle Proben nach den gleichen Standards bearbeitet und bewertet wurden. Der Nachweis zirkulierender HCV-RNA im Serum erfolgte in allen Studien des Entwicklungsprogrammes zu OBV/PTV/r+DSV mit einem etablierten und standardisierten Verfahren mit hoher Sensitivität [36], dem Roche Cobas TaqMan real-time reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) Assay der Version 2.0. Die Nachweisgrenze liegt bei 15 IU/mL, der Grenzwert für die Quantifizierung bei 25 IU/mL.

Die Studien PEARL-II, TURQUOISE-I, TURQUOISE-II und CORAL-I/Kohorte-1 besitzen ein offenes Studiendesign, bei dem Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet waren. Bei diesen Studien wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene niedrig bewertet, nur für subjektiv gemessene Endpunkte wird ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

In den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Sofosbuvir (SOF) und Simeprevir (SMV) sieht der G-BA in der Indikation cHCV-Infektion „mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden einarmigen Studien unter Berücksichtigung des historischen Vergleiches als verwertbare Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden [70].“ Insbesondere hinsichtlich des Endpunkts dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ist „eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt“ sodass auch nicht kontrollierte Studien zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden können [70]. Zur Validität dieser Studien stellt der G-BA bei SOF und SMV fest, dass eine Ausnahmekonstellation besteht, „die eine Berücksichtigung von einarmigen Studien zu SOF/SMV im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen IFN-haltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können [70].“ Ähnliche bzw. zum Teil identische Aussagen finden sich auch in den Tragenden Gründen zum Beschluss von SMV: Hier wird zum einen auf die Fortschritte in der Wirksamkeit abgehoben und bei HCV-HIV-Ko-Infizierten Patienten die Entscheidung eines Zusatznutzens trotz einarmiger Studien explizit mit der Verkürzung der Therapiedauer von 48 Wochen auf 24 Wochen begründet [163]. Durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel kommt es zu einer weiteren Verkürzung der Therapiedauer auf 12 Wochen (bei Patienten ohne Zirrhose). Diese besonders gelagerten Fälle sind auch auf das hier zu bewertende Arzneimittel direkt übertragbar, da es sich um dieselbe Indikation handelt und auch im Rahmen dieses Dossiers die Ergebnisse von nicht-vergleichenden Studien dargestellt werden.

Alle im vorliegenden Nutzendossier zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind entsprechend der Begründung in Abschnitt 4.2.5.2 im Indikationsgebiet

patientenrelevant und wurden mit validen Instrumenten erhoben und unter Verwendung adäquater Methoden analysiert.

Auf der Basis der oben angeführten Gründe können für die einzelnen Fragestellungen, für die jeweils eine Studie vorliegt, grundsätzlich Hinweise bzw. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden, falls nicht auf Endpunktebene ein erhöhtes Verzerrungspotenzial eine Herabstufung der Beweissicherheit erfordert. Eine nach Fragestellung differenzierte Übersicht ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 4-210: Verwendete Evidenz und Beweissicherheit zur Beantwortung der jeweiligen Fragestellung

Fragestellung Patientenpopulation	Evidenz für Nutzaussage gegenüber zVT	Beweissicherheit
<i>Fragestellung 1:</i> unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	Direkter Vergleich in der Studie MALACHITE-I	Hinweis
<i>Fragestellung 2:</i> vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	PEARL-II (MALACHITE-II ¹⁾)	Anhaltspunkt
<i>Fragestellung 3:</i> unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose	Direkter Vergleich in der Studie MALACHITE-I	Hinweis
<i>Fragestellung 4:</i> vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose	Direkter Vergleich in der Studie MALACHITE-II	Hinweis
<i>Fragestellung 5:</i> unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	TURQUOISE-II	Anhaltspunkt
<i>Fragestellung 6:</i> vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	TURQUOISE-II	Anhaltspunkt
<i>Fragestellung 7:</i> unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	TURQUOISE-II	Anhaltspunkt
<i>Fragestellung 8:</i> vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	TURQUOISE-II	Anhaltspunkt
<i>Fragestellung 9:</i> HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	CORAL-I/Kohorte-1	Anhaltspunkt
<i>Fragestellung 10:</i> HCV-GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko- Infektion	TURQUOISE-I	Anhaltspunkt
¹⁾ In der Studie MALACHITE-II werden vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelt, was nicht dem zugelassenen Behandlungsregime OBV/PTV/r+DSV. Die Ergebnisse dieser Studie werden unterstützend im bei der Beschreibung des Zusatznutzens (Abschnitt 4.4.2) beschrieben. Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus, HIV: humanes Immundefizienz-Virus		

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.

Hepatitis C ist eine durch das HCV verursachte Entzündung der Leber. HCV-Infektionen gehören zu den häufigsten Infektionskrankheiten weltweit [164]. Bei der Mehrzahl der Infizierten (bis zu 85%) geht die akute Infektion in eine chronische Form über [164]. Im Verlauf der cHC kommt es durch die kontinuierliche hepatozelluläre Entzündung zu einem zunehmenden fibrotischen Umbau der Leber [165]. Die Fibrose kann letztendlich zu dem unwiderruflichen Stadium der Zirrhose führen. Der Bedarf einer antiviralen Therapie ist umso dringlicher, je weiter fortgeschritten die Fibrose ist. So besteht bei Vorliegen einer Zirrhose ein erhöhtes Risiko der Leberdekompensation und Entwicklung eines HCC, jeweils verbunden mit einer hohen Morbidität, erhöhten Mortalität und ggf. der Notwendigkeit einer Lebertransplantation [164].

Grundsätzlich stellt die cHC durch die erhöhte Morbidität und Mortalität eine behandlungsbedürftige Erkrankung dar [33]. Bis 2011 bestand die Standardtherapie für HCV-Infizierte aus peg-IFN/RBV (Dual-Therapie). Die Dauer der Therapie beträgt abhängig vom HCV-Genotyp sowie dem Ansprechen der Therapie und dem Schweregrad der Erkrankung

zwischen 16 und 72 Wochen [166, 167]. Die Dual-Therapie wird jedoch häufig schlecht vertragen und ist bei vielen Patienten kontraindiziert [168]. Auch konnten durch die Behandlung mit peg-IFN/RBV mehr als die Hälfte der HCV-Genotyp-1-Patienten nicht geheilt werden. Bei anderen HCV-Genotypen können höhere Ansprechraten beobachtet werden [168]. Im Jahr 2011 wurden für HCV-Genotyp-1-Patienten die zwei DAA BOC und TVR zugelassen, die ergänzend zur peg-IFN/RBV Therapie (Triple-Therapie) verabreicht werden und zu deutlich verbesserten Ansprechraten von bis zu 75% führten [3]. Die höhere Wirksamkeit der Behandlung ist allerdings durch ein ungünstiges Verträglichkeitsprofil gekennzeichnet [169, 170], da die schon bekannten Nebenwirkungen der peg-IFN/RBV Dual-Therapie wie z. B. Anämie verstärkt werden und neue Nebenwirkungen der DAA wie z. B. Hautausschläge (Rash) vermehrt auftreten [171, 172]. Die Triple-Therapie mit BOC oder TVR wurde bei vielen Patientengruppen der HCV-Genotyp-1-Infizierten zur neuen Standardtherapie (Ausnahme z. B. Patienten nach Lebertransplantation). Mit der Zulassung der IFN-freien direkten antiviralen Therapien kommt es zu einer wichtigen Erweiterung des Behandlungsspektrums der cHCV-Infektion. Es stehen erstmals sehr wirksame und nebenwirkungsarme Behandlungsoptionen mit einer relativ kurzen Therapiedauer (i. d. R. 12 - 24 Wochen) zur Verfügung [173].

In einem umfangreichen Studienprogramm hat AbbVie die IFN-freie Therapie mit OBV/PTV/r+DSV $\pm$ RBV in unterschiedlichen Patientenpopulationen mit HCV-Genotyp-1 getestet. Das Studienprogramm ist eines der größten im Bereich der Behandlung von HCV und umfasst zahlreiche Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit in verschiedenen Patientengruppen. Es zeigt auch bei schwer zu behandelnden Patientengruppen, wie Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Patienten nach Lebertransplantation, sehr hohe Heilungsraten hinsichtlich der HCV-Infektion und eine gute Verträglichkeit. Als Basis für das Zulassungsprogramm diente die Phase IIb Studie AVIATOR. Mittels dieser Studie wurde die antivirale Aktivität und Sicherheit von OBV/r in Kombination mit PTV bzw. DSV oder beiden für 8, 12 oder 24 Wochen bei HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten untersucht. Mit den einzelnen Kombinationen wurden SVR-Raten zwischen 83% - 100% erreicht [174]. Die weiteren Zulassungsstudien für HCV-Genotyp-1-Patienten untersuchten bei über 2.300 Personen die Wirksamkeit und Sicherheit von der Kombination OBV/PTV/r+DSV. Patientengruppen, die hierbei betrachtet wurden, beinhalten Patienten ohne Zirrhose (SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II, PEARL-II, PEARL-III, PEARL-IV), Patienten mit kompensierter Zirrhose (TURQUOISE-II), Patienten nach Lebertransplantation (CORAL-I), Patienten mit einer HCV-HIV-Ko-Infektion (TURQUOISE-I) sowie opiatabhängigen Patienten unter Substitutionstherapie (M14-103). Neben den Zulassungsstudien umfasst das Studienprogramm weitere einarmige Studien und Studien, die verschiedene Studiendauern oder eine Behandlung $\pm$ RBV miteinander vergleichen sowie zwei direkt vergleichende Phase IIIb Studien gegen die TVR-basierte Triple-Therapie (MALACHITE-I [N=311], MALACHITE-II [N=148]).

Durch die grundsätzlich mit dem Deutschen Versorgungskontext vergleichbaren Patientenpopulationen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Fragestellungen der Studiendesigns ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der dargestellten Studien auf den

deutschen Versorgungskontext gegeben: Bei den direkt vergleichenden Studien MALACHITE-I und -II entspricht das mittlere Alter dem der infizierten deutschen Population nach den Angaben der Literatur [105, 106]. Auch die Geschlechterverteilung stimmt mit Ausnahme der unvorbehandelten Genotyp-1b-Patienten, die einen geringfügig höheren Frauenanteil aufwiesen, mit denen der Literatur für Deutschland überein [107]. Dennoch wird auch bei der Patientengruppe der unvorbehandelten Genotyp-1b-Patienten von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Zudem wird bezüglich der geografischen Region sowie Ethnie von einer hohen Übereinstimmung zwischen den Studienpopulationen der MALACHITE Studien und der deutschen Zielpopulation ausgegangen. Letzteres trifft ebenfalls für Studien aus den weiteren Untersuchungen (PEARL-III, PEARL-II, PEARL-IV, SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II, TURQUOISE-II, CORAL-I/Kohorte-1, TURQUOISE-I und M14-103) zu. Auch hier entspricht das mittlere Alter den Angaben der Literatur für Deutschland [105, 106], sowie die Geschlechterverteilung (Ausnahme PEARL-III) [107] und Verteilung der Subgenotypen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die zuvor erwähnten Zulassungsstudien sowie die beiden direkt vergleichenden Phase IIIb Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II genutzt, um anhand der Endpunkte Mortalität, SVR₁₂, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE den Zusatznutzen für die jeweiligen Populationen abzuleiten.

Die krankheitsbedingte *Mortalität* und die Vermeidung derselben durch die Therapie stellen grundsätzlich einen für die Patienten relevanten Endpunkt dar. Mortalität ist ein vom G-BA und IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [9, 32]. Klinische Studien im Indikationsgebiet sind aufgrund der z. T. langen Erkrankungsdauer und des meist langsamen Krankheitsprogress nicht darauf ausgelegt, die Mortalität zu untersuchen. Vielmehr zielen die heutigen Therapieansätze im Anwendungsgebiet cHC auf das Vermeiden der Spätfolgen der Infektion und somit der Mortalität ab. Aufgrund der Patientenrelevanz wird die Gesamtmortalität anhand der in den Studien berichteten Todesfälle hier dennoch dargestellt.

Das Ziel einer HCV-Therapie ist die komplette Eliminierung des HCV und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion [33, 175]. Eine Eradikation des Virus ist möglich, da das HCV nicht in das Erbgut im Zellkern der Wirtszelle integriert wird [34]. Definiert wird die Eliminierung des HCV anhand des SVR. Es ist unbestritten, dass durch die Eliminierung des HCV das Fortschreiten der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms vermindert, die Lebensqualität verbessert und das Infektionsrisiko aufgehoben werden können [33]. SVR ist daher ein patientenrelevanter Endpunkt. Gleichzeitig kann das Erreichen des SVR im Rahmen einer Therapie als Heilung im Hinblick auf die Virusreplikation gesehen werden.

Chronische Erkrankungen der Leber haben einen signifikanten Einfluss auf das Befinden der Patienten [82]. Die *gesundheitsbezogene Lebensqualität* ist ein vom G-BA und IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [9, 32]. In dem Dossier dargestellte Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beinhalten generische Fragebögen (EQ-5D [EQ-5D VAS Score und EQ-5D-5L Health Index Score] und SF-36v2 [körperlicher Summenscore und

mentaler Summenscore]) sowie krankheitsspezifische Fragebögen (HCVPRO, WPAI-HCV, HCVTSat).

Der Endpunkt *UE* beschreibt wesentlich die Lebensrealität des Patienten und ist aus diesem Grund als patientenrelevant anzusehen. Vom G-BA und vom IQWiG sind UE ein anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [9, 32].

Weitere Ausführungen zur Patientenrelevanz dieser Endpunkte sind außerdem in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden.

Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion

HCV-Infektionen vom HCV-Genotyp-1 sind in Deutschland am häufigsten verbreitet [106]. Patienten mit diesem HCV-Genotyp sprechen im Allgemeinen schlechter auf eine IFN-basierte Therapie an als Patienten mit HCV-Genotyp-2 oder -3, so dass der HCV-Genotyp-1 als ungünstiger prädiktiver Faktor gilt. Für Patienten mit diesem HCV-Genotyp besteht demnach ein hoher therapeutischer Bedarf nach wirksamen Therapien.

Insgesamt wird bei den folgenden acht Patientenpopulationen mit HCV-Genotyp-1-Infektion ein Zusatznutzen abgeleitet:

1. Unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose

Für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose hat der G-BA die peg-IFN/RBV Dual-Therapie **oder** die Triple-Therapie mit den Proteaseinhibitoren BOC oder TVR (BOC+peg-IFN/RBV oder TVR+peg-IFN/RBV) als zVT festgelegt [2]. AbbVie entscheidet sich für die TVR-basierte Triple-Therapie als zVT für die Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der direkt vergleichenden RCT MALACHITE-I. In den in diesem Dossier dargestellten relevanten Therapiearmen werden Patienten unter einer 12-wöchigen OBV/PTV/r+DSV-Therapie mit Patienten unter einer 24-wöchigen bzw. 48-wöchigen TVR+peg-IFN/RBV-Therapie verglichen. Unterstützend werden die Ergebnisse der Studie PEARL-III dargestellt, in der unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose mit OBV/PTV/r+DSV mit oder ohne RBV behandelt wurden.

Mortalität

In der Studie MALACHITE-I verstarb, sowohl unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV als auch unter der zVT TVR+peg-IFN/RBV, keiner der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose während der Behandlung oder innerhalb der Nachbeobachtungsphase.

Die Ergebnisse der MALACHITE-I werden durch die PEARL-III bestätigt. Auch in dieser Studie verstarb unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV und innerhalb der Nachbeobachtungsphase keiner der 209 Patienten.

Für den Endpunkt Mortalität wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

SVR₁₂

Die Daten der Studie MALACHITE-I zeigen für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten unter der OBV/PTV/r+DSV-Therapie einen signifikanten Vorteil gegenüber den Patienten unter der TVR+peg-IFN/RBV-Therapie (97,6% vs. 78%; RR [95%-KI]: 1,25 [1,06;1,48]).

In der Studie PEARL-III erreichten sogar 100% der 209 unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose ein SVR₁₂. Das primäre Ziel der Studie PEARL-III, der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV (SVR: 80%, 95%-KI [75%;84%]), wurde somit erreicht. Auch das sekundäre Studienziel, der Nachweis der Überlegenheit gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV wurde erreicht.

Für den Endpunkt SVR₁₂ wird ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet. Das Ausmaß des Zusatznutzens gründet auf einer Heilungsrate nahe 100%. Dieser Effekt ist in seiner Größenordnung auch relativ zum Effekt der zVT als dramatisch zu sehen. Bei Betrachtung der Nichtereignisraten (Anteil der Patienten, die 12 Wochen nach Ende der Therapie kein SVR erreichen konnten) zeigt sich ein Effekt, der um den Faktor 9 erhöht (2,4% vs. 22%) ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie MALACHITE-I anhand der Fragebögen HCVPRO, SF-36, EQ-5D, WPAI-HCV und HCVTSat erhoben.

Im Rahmen der Responderanalysen des HCVPRO, des EQ-5D-5L Health Index Score, des SF36v2 (körperlicher Summenscore) und SF36v2 (mentaler Summenscore) zeigten sich sowohl zu Behandlungswoche 12 als auch zum Ende der Behandlung statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV. Mit Ausnahme des EQ-5D VAS zeigten alle Fragebögen (HCVPRO, EQ-5D-5L Health Index Score, SF-36v2 [körperlicher Summenscore], SF-36v2 [mentaler Summenscore], WPAI-HCV [Beeinträchtigung der Aktivitäten], WPAI-HCV [Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität], HCVTSat [allgemeine Patientenzufriedenheit] und HCVTSat [zusammengesetzter Indexscore]) zum Ende der Behandlung einen statistisch signifikanten Vorteil für OBV/PTV/r +DSV.

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der ergänzend berichteten Studie PEARL-III sind in diesem Dossier aufgrund des fehlenden Vergleichsarms und der damit verbundenen geringen Aussagekraft nicht dargestellt.

Unter Berücksichtigung der einzelnen Fragebögen und Analysen wird für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität insbesondere auf Basis der Ergebnisse der Responderanalysen für die absoluten Veränderungen der Lebensqualität innerhalb des Behandlungszeitraums insgesamt ein beträchtlicher, z. T. sogar erheblicher Zusatznutzen abgeleitet. Die Responderanalysen berücksichtigen bereits den Aspekt der klinischen Relevanz der patientenindividuellen Veränderungen. Sie machen deutlich, dass während Patienten unter der TVR-basierten IFN-haltigen Behandlung eine deutliche Verschlechterung

ihrer Lebensqualität berichteten, Patienten, die mit OBV/PTV/r+DSV behandelt wurden, keine Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität erfuhren.

UE

Gesamtrate UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund UE

In der Studie MALACHITE-I berichteten unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV 49,4% der Patienten mindestens ein UE, im TVR+peg-IFN/RBV-Arm waren es 97,6% der Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,51 [0,41;0,63]) und zeigt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Vorteil des zu bewertenden Therapieregimes. Auch die in der Studie PEARL-III berichtete Gesamtrate der UE von 67% ist deutlich geringer als die in der Studie MALACHITE-I beobachtete Gesamtrate der Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV. Hinsichtlich der SUE wurden in der Studie MALACHITE-I im TVR+peg-IFN/RBV-Arm mehr Ereignisse beobachtet (0% vs. 14,6%). Hier zeigt sich ein erheblicher Vorteil der OBV/PTV/r+DSV-Therapie (RR [95%-KI]: 0,04 [0,00;0,67]). In der Studie PEARL-III berichteten 1,9% der Patienten mindestens ein SUE. Auch bei den Therapieabbrüchen aufgrund UE zeigt sich ein beträchtlicher Vorteil der OBV/PTV/r+DSV-Therapie. Während sowohl in der Studie MALACHITE-I (N=83) als auch in der PEARL-III (N=209) keiner der Patienten unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV die Therapie abbrach, waren es sieben Patienten (17,1%) unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV in der Studie MALACHITE-I (RR [95%-KI]: 0,03 [0,00;0,57]).

UE von speziellem Interesse

Auch bei den UE von speziellem Interesse sind bedeutsame Vorteile der OBV/PTV/r+DSV-Therapie gegenüber der zVT TVR+peg-IFN/RBV ersichtlich: Bei Anämie-bedingten Ereignissen (1,2% vs. 48,8%; RR [95%-KI]: 0,02 [0,00;0,18]), Hautausschlägen (Rash) (7,2% vs. 53,7%; RR [95%-KI]: 0,13 [0,06;0,31]) und Neutropenien (0% vs. 29,3%; RR [95%-KI]: 0,02 [0,00;0,33]) zeigte sich in der Studie MALACHITE-I jeweils ein signifikanter Unterschied zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels. Hier ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die niedrigen Ereignisraten im OBV/PTV/r+DSV-Arm werden durch die Studie PEARL-III bestätigt (Anämie-bedingte Ereignisse: 0,5%, Hautausschläge [Rash]: 10,5%). Bilirubin-bedingte Ereignisse und Leber-bezogene Ereignisse traten in der Studie MALACHITE-I in keinem der Studienarme auf. In der Studie PEARL-III berichteten zwei Patienten (1%) mindestens ein Bilirubin-bedingtes Ereignis und keiner der Patienten ein Leber-bezogenes Ereignis. Schwere Hautreaktionen (MALACHITE-I: 0% vs. 2,4%; PEARL-III: 0%), Thrombozytopenien (MALACHITE-I: 0% vs. 2,4%) und psychiatrische Erkrankungen (MALACHITE-I: 4,8% vs. 9,8%) wurden unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV seltener beobachtet als unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV. Der Unterschied ist jedoch jeweils statistisch nicht signifikant.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den UE, welche die unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen berücksichtigen, bestätigen die Robustheit der Ergebnisse der naiven Raten.

Insgesamt zeigt sich beim Endpunkt UE die im Vergleich zur zVT TVR+peg-IFN/RBV deutlich verbesserte Verträglichkeit der OBV/PTV/r+DSV-Therapie. Unter Beachtung der verkürzten Therapiedauer und der damit verbundenen geringeren Belastung der Patienten durch die von der Therapie hervorgerufenen Nebenwirkungen, wird für den Endpunkt UE ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet. Für schwerwiegende therapieassoziierte Symptome ist der Zusatznutzen sogar im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen als erheblich zu sehen.

Gesamtableitung Zusatznutzen

In der Tabelle 4-211 werden die Ergebnisse für die Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose zusammengefasst.

Tabelle 4-211: Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 1 (unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert¹⁾	
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	0 (0,0)	n.b.	Zusatznutzen nicht belegt
PEARL-III	209	0 (0,0)	-	-	-	Zusatznutzen nicht belegt
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert¹⁾	
MALACHITE-I	83	81 (97,6)	41	32 (78,0)	<i>Ereignis:</i> 1,25 [1,06;1,48], 0,0083 <i>Nichtereignis:</i> 0,11 [0,02;0,49]	erheblich
PEARL-III	209	209 (100,0)	-	-	-	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert¹⁾	
HCVPRO						
MALACHITE-I (Behandlungswoche 12)	78	68 (87,18)	36	5 (13,89)	6,28 [2,77;14,22], <0,0001	erheblich
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	83	71 (85,54)	40	14 (35,00)	2,44 [1,59;3,76], <0,0001	erheblich
EQ-5D-5L Health Index Score						
MALACHITE-I (Behandlungswoche 12)	78	66 (84,62)	36	9 (25,00)	3,38 [1,91;6,01], <0,0001	erheblich
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	83	69 (83,13)	40	18 (45,00)	1,85 [1,29;2,64], 0,0007	beträchtlich

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied	Ausmaß des Zusatznutzens
SF-36v2 (körperlicher Summenscore)						
MALACHITE-I (Behandlungswoche 12)	78	74 (94,87)	36	11 (30,56)	3,10 [1,89;5,09], <0,0001	erheblich
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	83	79 (95,18)	40	18 (45,00)	2,12 [1,50;2,99], <0,0001	erheblich
SF-36v2 (mentaler Summenscore)						
MALACHITE-I (Behandlungswoche 12)	78	63 (80,77)	36	9 (25,00)	3,23 [1,82;5,75], <0,0001	erheblich
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	83	67 (80,72)	40	17 (42,50)	1,90 [1,30;2,76], 0,0008	beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	N	Veränderung MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	MWD [95%-KI], p-Wert²⁾ Hedges'g [95%-KI], p-Wert¹⁾	
EQ-5D VAS						
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	83	2,5 (11,39)	40	-7,6 (17,92)	8,31 [3,29;13,33], 0,001 0,73 [0,34;1,11], 0,0003	mindestens geringer Zusatznutzen
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	81	3,9 (12,21)	40	0,6 (11,02)	1,40 [-2,59;5,39], 0,488 0,28 [-0,10;0,66], 0,1534	Zusatznutzen nicht belegt
WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Aktivitäten)						
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	82	4,9 (19,52)	40	21,8 (28,99)	-14,81 [-23,34;-6,28], <0,001 -0,73 [-1,12;-0,34], 0,0002	mindestens geringer Zusatznutzen
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	79	-1,0 (20,98)	40	3,5 (15,11)	-3,35 [-9,85;3,14], 0,308 -0,23 [-0,61;0,15], 0,2322	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied	Ausmaß des Zusatznutzens
WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität)						
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	45	0,7 (14,81)	26	18,7 (28,57)	-15,97 [-25,89;-6,05], 0,002 -0,85 [-1,36;-0,35], 0,0009	mindestens geringer Zusatznutzen
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	40	1,0 (22,31)	27	6,5 (25,72)	-2,00 [-13,13;9,12], 0,720 -0,23 [-0,72;0,26], 0,3594	Zusatznutzen nicht belegt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD [95%-KI], p-Wert¹⁾ Hedges'g [95%-KI], p-Wert¹⁾	
HCVTSat (allgemeine Patientenzufriedenheit)						
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	78	9,7 (0,63)	34	8,3 (2,29)	1,40 [0,62;2,18], 0,0005 0,96 [0,60;1,45], <0,0001	mindestens geringer Zusatznutzen
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	82	9,7 (0,75)	41	8,3 (2,41)	1,40 [0,64;2,16], 0,0003 0,92 [0,53;1,31], <0,0001	mindestens geringer Zusatznutzen
HCVTSat (zusammengesetzter Index Score)						
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	78	4,0 (0,93)	34	3,6 (0,93)	0,40 [0,03;0,77], 0,0364 0,43 [0,02;0,83], 0,0396	signifikanter Effekt, Relevanz unklar
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	82	4,1 (0,91)	41	3,8 (1,06)	0,30 [-0,08;0,68], 0,1214 0,31 [-0,07;0,69], 0,1072	Zusatznutzen nicht belegt
UE	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert¹⁾	
Gesamtrate UE						
MALACHITE-I	83	41 (49,4)	41	40 (97,6)	0,51 [0,41;0,63], <0,0001	beträchtlich
PEARL-III	209	140 (67,0)	-	-	-	

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied	Ausmaß des Zusatznutzens
SUE						
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	6 (14,6)	0,04 [0,00;0,67], 0,0252	erheblich
PEARL-III	209	4 (1,9)	-	-	-	
Therapieabbrüche aufgrund UE						
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	7 (17,1)	0,03 [0,00;0,57], 0,0189	beträchtlich
PEARL-III	209	0 (0,0)	-	-	-	
Anämie-bedingte Ereignisse						
MALACHITE-I	83	1 (1,2)	41	20 (48,8)	0,02 [0,00;0,18], 0,0002	beträchtlich
PEARL-III	209	1 (0,5)	-	-	-	
Hautausschläge (Rash)						
MALACHITE-I	83	6 (7,2)	41	22 (53,7)	0,13 [0,06;0,31], <0,0001	beträchtlich
PEARL-III	209	22 (10,5)	-	-	-	
Schwere Hautreaktionen						
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	1 (2,4)	0,17 [0,01;4,00], 0,2693	Zusatznutzen nicht belegt
PEARL-III	209	0 (0,0)	-	-	-	
Bilirubin-bedingte Ereignisse						
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	0 (0,0)	n.b.	Zusatznutzen nicht belegt
PEARL-III	209	2 (1,0)	-	-	-	
Leber-bezogene Ereignisse						
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	0 (0,0)	n.b.	Zusatznutzen nicht belegt
PEARL-III	209	0 (0,0)	-	-	-	

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied	Ausmaß des Zusatznutzens
Neutropenien MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	12 (29,3)	0,02 [0,00;0,33], 0,0062	beträchtlich
Thrombozytopenien MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	1 (2,4)	0,17 [0,01;4,00], 0,2693	Zusatznutzen nicht belegt
Psychiatrische Erkrankungen MALACHITE-I	83	4 (4,8)	41	4 (9,8)	0,49 [0,13;1,88], 0,3003	Zusatznutzen nicht belegt
1) Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, Effektschätzungen nicht-adjustiert 2) Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, berechnet durch ein ANCOVA-Modell mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCV: Hepatitis C-Virus; HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; HCVTSat: HCV Treatment Satisfaction; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-HCV: Work Productivity and Activity Impairment HCV						

Die im Rahmen dieses Dossiers dargestellten Ergebnisse der Studie MALACHITE-I erlauben erstmals einen Vergleich einer komplett IFN- und RBV-freien HCV-Therapie mit einer IFN-haltigen Triple-Therapie in der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose. Unterstützt werden die Ergebnisse der OBV/PTV/r+DSV-Therapie durch die Ergebnisse der Studie PEARL-III.

Die beobachteten Ansprechraten von 97,6% in der Studie MALACHITE-I bzw. 100% in der Studie PEARL-III unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV bestätigen die hohe Wirksamkeit der neuen Therapie hinsichtlich der HCV-Infektion. Die im Vergleich zur ZVT deutlich gesteigerte Wirksamkeit und die deutlich verbesserte Verträglichkeit gegenüber der TVR+peg-IFN/RBV-Therapie unterstützen die klinische Bedeutung der neuen Therapie. Die gute Verträglichkeit der Therapie zeigt sich auch darin, dass keiner der insgesamt 292 unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion, die in den Studien MALACHITE-I und PEARL-III mit OBV/PTV/r+DSV behandelt wurden, die Therapie aufgrund eines UE abbrach. Die Behandlung einer HCV-Infektion kann außerdem durch die neue Therapie mit OBV/PTV/r+DSV gegenüber der zVT TVR+peg-IFN/RBV deutlich verkürzt werden. Während die Behandlung mit der TVR-basierten Triple-Therapie je nach Ansprechen der Therapie über 24 bzw. 48 Wochen erfolgt, ist die Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV bereits nach 12 Wochen abgeschlossen. Diese deutliche Therapieverkürzung ist relevant hinsichtlich der Vermeidung bzw. der Komplizierung von Nebenwirkungen. Zudem kommt es unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV zu signifikanten Vorteilen in allen betrachteten Lebensqualitätsfragebögen zum Ende der Behandlung.

ist die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV in allen Endpunkten der Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV nachweislich eindeutig überlegen. Für die Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose ergibt sich somit in Anbetracht des Schweregrades v. a. bei einer fortgeschrittenen Erkrankung ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

2. Vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose

Vorbehandelte HCV-Patienten, insbesondere Null-Responder auf eine vorherige peg-IFN/RBV Therapie, gelten als besonders schwer behandelbar. Eine erneute peg-IFN/RBV Dual-Therapie ist bei diesen Patienten nur wenig erfolgsversprechend. Die 2011 zugelassenen Proteaseinhibitoren BOC und TVR erhöhten die Raten der vorbehandelten HCV-Genotyp-1-Patienten mit SVR von durchschnittlich 17% - 21% unter peg-IFN/RBV Dual-Therapie auf 59% - 66% unter BOC- oder TVR-basierter Triple-Therapie [3]. Das Ausmaß des Ansprechens auf die Vorbehandlung bestimmt dabei den Erfolg der erneuten Behandlung mit der Triple-Therapie [176, 177]. AbbVie wählt in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose die TVR-basierte Triple-Therapie als zVT.

Ergebnisse für die Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose unter einer 12-wöchigen Therapie mit OBV/PTV/r+DSV werden in der PEARL-II Studie berichtet. In dieser Studie wurde kein direkter Vergleich gegen die zVT TVR+peg-IFN/RBV

durchgeführt. In der Studie MALACHITE-II werden jedoch vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose, die zusätzlich zu der zulassungskonformen Therapie täglich RBV erhalten haben, mit Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie werden im Folgenden neben dem OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm der Studie PEARL-II für die Ableitung des Zusatznutzens ergänzend aufgeführt. In der Studie Pearl-II wurde gezeigt, dass durch die zusätzliche Gabe von RBV bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose kein weiterer Effekt auf das Erreichen eines SVR₁₂ erzielt werden kann. Gleichzeitig erhöht die Gabe von RBV jedoch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE [117]. Das hohe Ansprechen im Behandlungsarm ohne RBV führte dazu, dass die EMA für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose eine Therapie ohne zusätzliches RBV empfahl. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass der MALACHITE-II Studienarm – obwohl nicht zulassungskonform – zur Abschätzung des Zusatznutzens verwendet werden kann, auch wenn durch die zusätzliche Gabe von RBV das Auftreten von UE mit großer Wahrscheinlichkeit zu Ungunsten der Prüfmedikation überschätzt wird. Zusätzlich wird im Rahmen der Beschreibung des Zusatznutzens der indirekte Vergleich von OBV/PTV/r+DSV mit TVR+peg-IFN/RBV über den Brückenkompator OBV/PTV/r+DSV +RBV auf Grundlage der Studien MALACHITE-II und PEARL-II dargestellt, um unverzerrte Schätzungen für die Wirksamkeit und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV zu erhalten. Auf die ausführliche Darstellung in Abschnitt 4.3.2.1 muss aufgrund der kurzen Zeit zwischen Verfügbarkeit der Studiendaten der Studie MALACHITE-II und Einreichung des Dossiers verzichtet werden. Die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs ist in Abbildung 5 dargestellt.

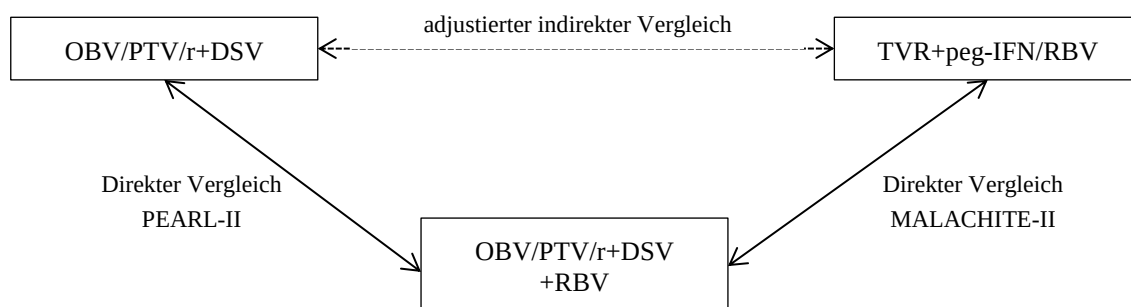


Abbildung 5: Indirekter Vergleich für vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose

Mortalität

In der PEARL-II wurden 95 vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose mit OBV/PTV/r+DSV behandelt. Keiner der Patienten verstarb während der Behandlung oder innerhalb der Nachbeobachtungsphase. In der Studie MALACHITE-II, in der zusätzlich zum zugelassenen Therapieregime RBV verabreicht wurde, verstarb in der hier betrachteten Subpopulation ein Patient an einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom 339 Tage nach der letzten Studienmedikation (OBV/PTV/r+DSV +RBV). Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde vom Prüfarzt als unwahrscheinlich eingeschätzt.

Für den Endpunkt Mortalität wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

SVR₁₂

Das primäre Studienziel der PEARL-II war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegenüber einer historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV (69%; 95%-KI [62%;75%]). Dieses Ziel wurde sowohl in dem zulassungskonformen Behandlungsarm ohne RBV als auch in dem Behandlungsarm mit RBV erreicht. Auch das sekundäre Studienziel, der Nachweis der Überlegenheit gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV wurde in beiden Therapiearmen erreicht. Alle 91 Patienten unter OBV/PTV/r+DSV erreichten in der PEARL-II ein SVR₁₂, darunter 33 Patienten mit vorheriger Null-Response auf eine peg-IFN/RBV Dual-Therapie. In dem Behandlungsarm mit RBV erreichten in der Studie PEARL-II 96,6% der 88 Patienten ein SVR₁₂ [150]. Das hohe Ansprechen im Behandlungsarm ohne RBV führte dazu, dass die EMA für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose eine Therapie ohne zusätzliches RBV empfahl.

In der MALACHITE-II erreichten 98,8% der 82 Patienten ein SVR₁₂ unter OBV/PTV/r+DSV +RBV. Im Kontrollarm mit TVR+peg-IFN/RBV-Behandlung waren es dagegen nur 67,5% der 40 vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose (RR [95%-KI]: 1,46 [1,18;1,82]) [178].

Die Ergebnisse zum indirekten Vergleich für SVR₁₂ sind in Tabelle 4-212 dargestellt.

Tabelle 4-212: Indirekter Vergleich für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂) (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose)

PEARL-II: OBV/PTV/r+DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV RR (SE)	MALACHITE-II: TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV RR (SE)	Indirekter Vergleich: OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV RR [95%-KI], p-Wert
1,04 (0,0228)	0,68 (0,1104)	1,52 [1,21;1,89], 0,0002
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; TVR: Telaprevir		

Der indirekte Vergleich zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten OBV/PTV/r+DSV (RR [95%-KI]: 1,52 [1,21;1,89]).

Die Studie PEARL-II zeigt ein höheres Ansprechen unter OBV/PTV/r+DSV als unter der entsprechenden RBV-haltigen Therapie. Somit bietet zur Beurteilung des Zusatznutzens der Vergleich aus der Studie MALACHITE-II eine valide und konservative Annäherung. Bei Betrachtung der Nichtereignisse (Nicht-Ansprechen) ergibt sich sowohl bei der Betrachtung des RR (mit Nullzellenkorrektur von 0,5) als auch des Peto-OR als Effektschätzer ein signifikanter Effekt (RR=0,04 [0,01;0,28] bzw. OR_{Peto}=0,05 [0,01;0,15]) zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV, der als dramatisch einzustufen ist. Folglich ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auf eine Darstellung der PEARL-II- sowie MALACHITE-II Studiendaten der gesundheitsbezogene Lebensqualität muss aufgrund der kurzen Zeit zwischen Verfügbarkeit der Studiendaten der Studie MALACHITE-II und Einreichung des Dossiers verzichtet werden.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

*UE*Gesamtrate UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE

In der PEARL-II berichteten 77,9% der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV mindestens ein UE. Im nicht zulassungskonformen Behandlungsarm, in dem zusätzlich RBV verabreicht wurde, gaben 79,1% der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose mindestens ein UE an [150]. Unter gleicher Behandlung waren es in der Studie MALACHITE-II sogar nur 57,3% der Patienten mit mindestens einem UE im Vergleich zu 90% unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV [178]. SUE wurden in der Studie PEARL-II im OBV/PTV/r+DSV-Arm bei zwei Patienten (2,1%) berichtet. Im Behandlungsarm mit RBV waren es ebenfalls zwei Patienten (2,2%) [150]. In der Studie MALACHITE-II gab ein Patient (1,2%) unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ein SUE an, während es unter TVR+peg-IFN/RBV-Therapie fünf Patienten (12,5%) waren [178]. Keiner der Patienten im OBV/PTV/r+DSV-Arm der Studie PEARL-II brach die Therapie aufgrund eines UE ab. Unter zusätzlicher Gabe von RBV wurde bei zwei Patienten (2,2%) in der Studie PEARL-II [150] und bei keinem Patienten in der Studie MALACHITE-II ein Therapieabbruch aufgrund eines UE beobachtet. Unter Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV brachen dagegen drei Patienten (7,5%) die Studie aufgrund eines UE ab [178].

Tabelle 4-213: Indirekter Vergleich für unerwünschte Ereignisse (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose)

Endpunkt	PEARL-II: OBV/PTV/r +DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV RR (SE)	MALACHITE-II: TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV RR (SE)	Indirekter Vergleich: OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV RR [95%-KI], p-Wert
Gesamtrate UE	0,98 (0,0767)	1,57 (0,1089)	0,63 [0,48;0,81], 0,0005
SUE	0,96 (0,9892)	10,25 (1,0783)	0,09 [0,01;1,65], 0,1053
Therapieabbrüche aufgrund UE	0,19 (1,5423)	14,71 (1,4998)	0,01 [0,00;0,92], 0,0455
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis			

Der indirekte Vergleich zeigt hinsichtlich der Gesamtrate UE und den Therapieabbrüchen aufgrund UE einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten OBV/PTV/r+DSV. Bezüglich der SUE ergibt sich ein numerischer Vorteil zugunsten OBV/PTV/r+DSV, der allerdings statistisch nicht signifikant ist.

UE von speziellem Interesse

Anämie-bedingte Ereignisse berichtete keiner der Patienten unter der zulassungsrelevanten OBV/PTV/r+DSV-Therapie. Bei zusätzlicher Gabe von RBV traten bei 11 Patienten (12,1%) in der Studie PEARL-II [150] bzw. drei Patienten (3,7%) in der Studie MALACHITE-II Anämie-bedingte Ereignisse auf. Im TVR+peg-IFN/RBV-Arm der Studie MALACHITE-II waren es dagegen 35% der Patienten [178]. Hautausschläge (Rash) wurden unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV bei 13,7% der Patienten berichtet. Eine Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV führte bei 24,2% der Patienten in der Studie PEARL-II [150] und bei 12,2% der Patienten in der Studie MALACHITE-II zu Hautausschlägen (Rash). Unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV waren es 50,0% der Patienten [178]. Schwere Hautreaktionen wurden bei keinem Patienten unter der zulassungskonformen Therapie mit OBV/PTV/r+DSV berichtet. Auch unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV in der Studie PEARL-II [150] und in der Studie MALACHITE-II sowie bei den Patienten unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV wurden keine schweren Hautreaktionen beobachtet [178]. Zwei Patienten (2,1%) unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV berichteten ein Bilirubin-bedingtes Ereignis. Im OBV/PTV/r+DSV +RBV-Arm der Studie PEARL-II wurden bei acht Patienten (8,8%) Bilirubin-bedingte Ereignisse erfasst [150], in der MALACHITE-II waren es unter identischer Therapie vier Patienten (4,9%) im Vergleich zu zwei Patienten (5,0%) unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV [178]. Leber-bezogene Ereignisse traten bei keinem vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV, OBV/PTV/r+DSV +RBV oder TVR+peg-IFN/RBV auf [150, 178].

Tabelle 4-214: Indirekter Vergleich für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose)

Endpunkt	PEARL-II: OBV/PTV/r +DSV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV RR (SE)	MALACHITE-II: TVR+peg-IFN/RBV vs. OBV/PTV/r+DSV +RBV RR (SE)	Indirekter Vergleich: OBV/PTV/r+DSV vs. TVR+peg-IFN/RBV RR [95%-KI], p-Wert
Anämie-bedingte Ereignisse	0,04 (1,4372)	9,57 (0,6063)	0,00 [0,00;0,09], 0,0005
Hautausschläge (Rash)	0,57 (0,3176)	4,10 (0,3359)	0,14 [0,06;0,34], <0,0001
Schwere Hautreaktionen	n.b.	n.b.	n.b.
Bilirubin-bedingte Ereignisse	0,24 (0,7768)	1,02 (0,8443)	0,23 [0,02;2,21], 0,2050
Leber-bezogene Ereignisse	n.b.	n.b.	n.b.
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; TVR: Telaprevir			

Der indirekte Vergleich zeigt hinsichtlich der Anämie-bedingten Ereignisse und der Hautausschläge (Rash) einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten OBV/PTV/r+DSV von beträchtlichem Ausmaß. Bezüglich der Bilirubin-bedingten Ereignisse ergibt sich ein numerischer Vorteil zugunsten OBV/PTV/r+DSV, der allerdings statistisch nicht signifikant ist. In den hier betrachteten Subpopulationen traten in der Studie PEARL-II und MALACHITE-II keine schweren Hautreaktionen und Leber-bezogene Ereignisse auf.

Die beschriebenen Ereignisraten der Studie PEARL-II und die unterstützende Evidenz des indirekten Vergleichs mittels der Studie MALACHITE-II zeigen die gute Verträglichkeit der IFN-freien Therapie im Vergleich zur zVT anhand der hier betrachteten Endpunkte. Auch aufgrund der erheblichen kürzeren Therapiedauer unter der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV treten wenige UE auf. Für den Endpunkt UE wird deshalb ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet.

Gesamtableitung Zusatznutzen

Die Tabelle 4-215 gibt einen Überblick über die Studienergebnisse des zulassungskonformen Behandlungsarm der Studie PEARL-II.

Tabelle 4-215: Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 2 (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose)

Endpunktkategorie	OBV/PTV/r+DSV		Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt Studie			
Mortalität	N	n (%)	
PEARL-II	95	0 (0,0)	Zusatznutzen nicht belegt
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR ₁₂)	N	n (%)	
PEARL-II	91	91 (100,0)	erheblich*
UE	N	n (%)	
Gesamtrate UE			beträchtlich**
PEARL-II	95	74 (77,9)	
SUE			
PEARL-II	95	2 (2,1)	
Therapieabbrüche aufgrund UE			
PEARL-II	95	0 (0,0)	
Anämie-bedingte Ereignisse			
PEARL-II	95	0 (0,0)	
Hautausschläge (Rash)			
PEARL-II	95	13 (13,7)	
Schwere Hautreaktionen			
PEARL-II	95	0 (0,0)	
Bilirubin-bedingte Ereignisse			
PEARL-II	95	2 (2,1)	
Leber-bezogene Ereignisse			
PEARL-II	95	0 (0,0)	
* Unter Betrachtung der Ergebnisse des ergänzend dargestellten indirekten Vergleichs, ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen in diesem Endpunkt.			
** Unter Betrachtung der Ergebnisse des ergänzend dargestellten indirekten Vergleichs, ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen in diesem Endpunkt.			
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis			

Die Ableitung des Zusatznutzens in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose basiert vorwiegend auf der nicht vergleichenden Studie PEARL-II. Ergänzend wird hier der indirekte Vergleich von OBV/PTV/r+DSV mit der zVT TVR+peg-IFN/RBV über den Brückenkomparator OBV/PTV/r+DSV +RBV auf Grundlage der Studien MALACHITE-II und PEARL-II zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Die hohe Ansprechrate von 100% in der Studie PEARL-II und die damit verbundene hohe Heilungsrate hinsichtlich der HCV-Infektion verdeutlichen die gute Wirksamkeit der IFN- und RBV-freien Therapie mit OBV/PTV/r+DSV. Im indirekten Vergleich gegen die zVT zeigt sich ein signifikanter Effekt, der unter Berücksichtigung der Nichtereignisraten (Anteil der Patienten, die 12 Wochen nach Ende der Therapie kein SVR erreichen konnten) als dramatisch einzustufen ist. Verbunden ist diese gute Wirksamkeit mit einer gegenüber der zVT deutlich verbesserten Verträglichkeit. Es zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Gesamtrate der UE, den Therapieabbrüchen aufgrund UE, den Anämie-bedingten Ereignissen und bei den Hautausschlägen (Rash). Die 12-wöchige Therapie mit dem zu bewertenden IFN-freien Therapieregime erlaubt außerdem eine Verkürzung der Therapiedauer, die relevant hinsichtlich der Vermeidung bzw. der Komplizierung von Nebenwirkungen ist.

Zusammenfassend ist die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose der zVT TVR+peg-IFN/RBV überlegen. In Anbetracht des Schweregrades v. a. bei einer fortgeschrittenen Erkrankung ergibt sich unter Berücksichtigung der hier dargestellten Ergebnisse ein erheblicher Zusatznutzen, der aufgrund der vorhandenen Evidenz als Anhaltspunkt eingestuft wird.

3. Unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose

HCV-Genotyp-1a-Patienten zeigten bei den bisherigen IFN-basierten Therapien ein schlechteres Ansprechen als HCV-Genotyp-1b-Patienten [10, 11]. Die zusätzliche Gabe von RBV zu der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV soll die Wirksamkeit der Therapie verbessern. Analog zu den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose wählt AbbVie auch in dieser Population die zVT TVR+peg-IFN/RBV aufgrund der höheren Ansprechraten als bei der ebenfalls vom G-BA benannten möglichen Vergleichstherapie peg-IFN/RBV. In der Studie MALACHITE-I erfolgt ein direkter Vergleich der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegen die TVR+peg-IFN/RBV Triple-Therapie bei unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose. Ergänzend werden für die Ableitung des Zusatznutzens Ergebnisse der Studien PEARL-IV und SAPPHERE-I aufgeführt, in denen ebenfalls eine zulassungskonforme Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV verabreicht wurde.

Mortalität

In der Studie MALACHITE-I verstarb ein Patient (1,4%) unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Bei dem Patienten wurde 197 Tage nach der letzten Behandlung ein Gallengangkarzinom diagnostiziert, an dem der Patient 65 Tage später verstarb. Ein Zusammenhang mit der HCV-Therapie wurde vom Prüfarzt als unwahrscheinlich angesehen. In der Kontrollgruppe mit TVR+peg-IFN/RBV traten keine Todesfälle während der Behandlung oder innerhalb der Nachbeobachtungsphase auf. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,50 [0,06;35,88]).

In der Studie PEARL-IV verstarb keiner der 100 eingeschlossenen Patienten. In der Studie SAPPHERE-I wurde ein Todesfall (0,3%) im Behandlungsarm OBV/PTV/r+DSV +RBV erfasst. Bei dem Patienten handelt es sich um einen langjährigen Raucher, der am Tag 221

nach der Behandlung an nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom verstarb. Der Prüfarzt sah keinen Zusammenhang zwischen dem Tod des Patienten und der Studienmedikation.

Für den Endpunkt Mortalität wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

SVR₁₂

In der Studie MALACHITE-I erreichten 97,1% der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV 12 Wochen nach Ende der Behandlung ein SVR. Im TVR+peg-IFN/RBV-Arm waren es 82,4% der Patienten (OR [95%-KI]: 7,2 [1,4;38,0], RR [95%-KI]: 1,18 [1,00;1,38]). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten des zu bewertenden Therapieregimes, obwohl die Heilungsrate hinsichtlich der HCV-Infektion im TVR+peg-IFN/RBV-Arm außerordentlich hoch war und historische Werte aus anderen Studien mit der Wirkstoffkombination deutlich übertraf [171].

In der Studie PEARL-IV erreichten 97% der Patienten unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ein SVR₁₂. Primäres Ziel dieser Studie war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der OBV/PTV/r+DSV +RBV-Therapie gegenüber der historischen Rate einer TVR+peg-IFN/RBV Triple-Therapie (72%; 95%-KI [68%;75%]). Das primäre Studienziel wurde ebenso wie das sekundäre Studienziel, der Nachweis der Überlegenheit gegenüber der historischen SVR-Rate der Triple-Therapie, erreicht. In der Studie SAPPHERE-I erreichten 95,7% der Patienten ein SVR₁₂. Auch in dieser Studie war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der Therapie gegenüber der historischen Rate der TVR+peg-IFN/RBV Triple-Therapie (72%; 95%-KI [68%;75%]) primäres Studienziel. Das primäre Studienziel wurde erreicht.

Basierend auf dem direkten Vergleich der OBV/PTV/r+DSV +RBV-Therapie gegenüber der zVT TVR+peg-IFN/RBV und der unterstützenden Evidenz aus den Studien PEARL-IV und SAPPHERE-I wird für den Endpunkt SVR₁₂ ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet. Das Ausmaß des Zusatznutzens gründet auf einer Heilungsrate nahe 100%. Dieser Effekt ist in seiner Größenordnung auch relativ zum Effekt der zVT als dramatisch zu sehen. Bei Betrachtung der Nichtereignisraten (Anteil der Patienten, die 12 Wochen nach Ende der Therapie kein SVR erreichen konnten) zeigt sich ein Effekt (RR), der um den Faktor 6 erhöht (2,9% vs. 17,6%) ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität für die unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose wird in dem vorliegenden Dossier anhand der Fragebögen HCVPRO, SF-36v2 (körperlicher und mentaler Summenscore), EQ-5D VAS, EQ-5D Health Index Score WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Aktivitäten und der Arbeitsproduktivität) und HCVTSat (allgemeine Patientenzufriedenheit und zusammengesetzter Indexscore) dargestellt. Zusammenfassend zeigte sich bei Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der unterschiedlichen Fragebögen, dass alle Responderanalysen zum Zeitpunkt „Behandlungswoche 12“ statistisch signifikante und damit klinisch relevante Vorteile der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV+ RBV lieferten. Zum Zeitpunkt „Ende der Behandlung“ lagen für den HCVPRO statistisch signifikante Vorteile, für die restlichen Responderanalysen

numerische Vorteile zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels vor. Somit zeigte sich innerhalb des Behandlungszeitraumes und hier insbesondere zu Beginn der Behandlung (innerhalb der ersten 12 Wochen) eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten unter der TVR+peg-IFN/RBV-basierten Triple-Therapie, die vermutlich mit der erhöhten Rate an unerwünschten Ereignissen in diesem Arm assoziiert ist.

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der ergänzend berichteten Studien PEARL-IV und SAPPHERE-I sind in diesem Dossier aufgrund der fehlenden Vergleichsarme und der damit verbundenen geringen Aussagekraft nicht dargestellt.

Die präsentierten Daten zu dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen, dass im Gegensatz zum Kontrollarm unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV keine Verringerung der Lebensqualität beobachtet wird. Der Zusatznutzen ist somit, abhängig vom verwendeten Fragebogen, als beträchtlich bis erheblich einzustufen.

UE

Gesamtrate UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE

88,4% der unvorbehandelten Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose berichteten in der Studie MALACHITE-I unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV mindestens ein UE. Im Vergleichsarm waren es unter der Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV 100% der Patienten. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten des zu bewertenden Therapieregimes (RR [95%-KI]: 0,89 [0,81;0,98]). In den Studien PEARL-IV und SAPPHERE-I wurde bei 92,0% bzw. 87,6% der Patienten mindestens ein UE beobachtet. In der Studie SAPPHERE-I gab es zusätzlich einen Placebo-Arm, bei dem die Patienten verblindet in den ersten 12 Wochen Placebo erhielten. In diesen ersten 12 Wochen berichteten 74,3% der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein UE, sodass in diesem Zusammenhang von einer hohen Anzahl an nicht therapieassoziierten UE ausgegangen werden kann. SUE wurden in der Studie MALACHITE-I nur bei Patienten unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV berichtet (drei Patienten [8,8%]). In den Studien PEARL-IV und SAPPHERE-I traten SUE bei drei (3,0%) bzw. bei sieben (2,2%) Patienten auf. Während unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV in der Studie MALACHITE-I nur ein Patient (1,4%) die Therapie aufgrund von UE abbrach, waren es unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV vier Patienten (11,8%). Auch in den ergänzend dargestellten Studien PEARL-IV und SAPPHERE-I waren die Abbruchraten gering: In der PEARL-IV brach keiner der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV-Therapie die Studie ab. In der Studie SAPPHERE-I waren es zwei Patienten (0,6%), die die Therapie aufgrund von UE abbrachen. Die Unterschiede des zu bewertenden Therapieregimes gegenüber der zVT waren hinsichtlich der SUE und der Therapieabbrüche aufgrund UE in der direkt vergleichenden Studie MALACHITE-I zwar nicht signifikant, es zeigt sich jedoch jeweils ein numerischer Vorteil, der durch die unterstützende Evidenz der Studien PEARL-IV und SAPPHERE-I, in denen deutlich mehr unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten eingeschlossen waren (100 bzw. 322), bestätigt wird.

UE von speziellem Interesse

Hinsichtlich der Anämie-bedingten Ereignisse zeigte sich in der Studie MALACHITE-I ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (7,2% vs. 50,0%; RR [95% KI]: 0,14 [0,06;0,36]). Auch in den Studien PEARL-IV und SAPPHERE-I ist die Rate der Anämie-bedingten Ereignisse mit 9,0% bzw. 7,1% vergleichbar gering. Außerdem zeigten sich statistisch signifikante Vorteile der OBV/PTV/r+DSV +RBV-Therapie hinsichtlich der Endpunkte Hautausschläge (Rash) (29,0% vs. 73,5%; RR [95%-KI]: 0,39 [0,26;0,60]) und Neutropenien (0% vs. 14,7%; RR [95%-KI]: 0,05 [0,00;0,80]) gegenüber der zVT. Für alle drei Endpunkte lässt sich hier ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten. Schwere Hautreaktionen traten bei keinem der Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV-Therapie in den hier betrachteten Studie MALACHITE-I, PEARL-IV und SAPPHERE-I auf. Auch unter der Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV wurden bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten keine schweren Hautreaktionen beobachtet. Leber-bezogene Ereignisse wurden nur bei einem Patienten in der Studie SAPPHERE-I berichtet. In den Studien MALACHITE-I und PEARL-IV traten weder unter OBV/PTV/r+DSV +RBV-Therapie noch unter TVR+peg-IFN/RBV-Therapie Leber-bezogene Ereignisse auf. Bilirubin-bedingte Ereignisse wurden nur unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV beobachtet (MALACHITE-I: 1,4%, PEARL-IV: 1,0%, SAPPHERE-I: 1,6%), unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV wurden keine Bilirubin-bedingten Ereignisse berichtet (MALACHITE-I). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant. Bei den Endpunkten Thrombozytopenien und psychiatrische Erkrankungen ergeben sich numerische Vorteile der OBV/PTV/r+DSV +RBV-Therapie (0% vs. 2,9% bzw. 27,5% vs. 41,2%), die jedoch statistisch nicht signifikant sind.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den UE, welche die unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen berücksichtigen, bestätigen die Robustheit der Ergebnisse der naiven Raten.

Für den Endpunkt UE ergeben sich in der direkt vergleichenden Studie MALACHITE-I deutliche Vorteile des zu bewertenden IFN-freien Therapieregimes gegenüber der zVT. Die Ergebnisse werden durch die beiden Studien PEARL-IV und SAPPHERE-I bestätigt. Für den Endpunkt UE (Anämie-bedingte Ereignisse, Hautausschläge [Rash] und Neutropenien) wird ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet.

Gesamtableitung Zusatznutzen

In Tabelle 4-216 sind die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien MALACHITE-I sowie der ergänzenden Evidenz aus den Studien PEARL-IV und SAPPHERE-I zusammengefasst.

Tabelle 4-216: Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 3 (unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert¹⁾	
MALACHITE-I	69	1 (1,4)	34	0 (0,0)	1,50 [0,06;35,88], 0,8023	Zusatznutzen nicht belegt
PEARL-IV	100	0 (0,0)	-	-	-	
SAPPHIRE-I	322	1 (0,3)	-	-	-	
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert²⁾ RR [95%-KI], p-Wert¹⁾	
MALACHITE-I	69	67 (97,1)	34	28 (82,4)	<i>Ereignis:</i> 7,2 [1,4;38,0], 0,021 1,18 [1,00;1,38], 0,0447 <i>Nichtereignis (RR):</i> 0,16 [0,03;0,77]	erheblich
PEARL-IV	100	97 (97,0)	-	-	-	
SAPPHIRE-I	322	308 (95,7)	-	-	-	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert¹⁾	
HCVPRO						
MALACHITE-I (Behandlungswoche 12)	66	44 (66,67)	30	7 (23,33)	2,86 [1,46;5,59], 0,0022	erheblich
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	68	43 (63,24)	32	12 (37,50)	1,69 [1,04;2,73], 0,0338	gering

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied	Ausmaß des Zusatznutzens
EQ-5D-5L Health Index Score						
MALACHITE-I (Behandlungswoche 12)	66	33 (50,00)	30	6 (20,00)	2,50 [1,17;5,32], 0,0174	beträchtlich
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	69	34 (49,28)	32	12 (37,5)	1,31 [0,79;2,18], 0,2914	Zusatznutzen nicht belegt
SF-36v2 (körperlicher Summenscore)						
MALACHITE-I (Behandlungswoche 12)	66	51 (77,27)	30	8 (26,67)	2,90 [1,58;5,32], 0,0006	erheblich
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	69	53 (76,81)	32	19 (59,38)	1,29 [0,94;1,77], 0,1086	Zusatznutzen nicht belegt
SF-36v2 (mentaler Summenscore)						
MALACHITE-I (Behandlungswoche 12)	66	44 (66,67)	30	10 (33,33)	2,00 [1,17;3,41], 0,0110	beträchtlich
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	69	44 (63,77)	32	15 (46,88)	1,36 [0,90;2,05], 0,1407	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	N	Veränderung MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	MWD [95%-KI], p-Wert³⁾ Hedges'g [95%-KI], p-Wert¹⁾	
EQ-5D VAS						
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	69	2,1 (15,55)	32	-4,4 (16,20)	6,54 [0,37;12,71], 0,038 0,41 [-0,01;0,83], 0,0579	Zusatznutzen nicht belegt
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	69	5,3 (14,09)	33	0,8 (16,01)	4,58 [-1,47;10,62], 0,136 0,30 [-0,11;0,72], 0,1542	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied	Ausmaß des Zusatznutzens
WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Aktivitäten)						
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	68	8,7 (27,64)	32	25,3 (31,93)	-17,76 [-28,97;-6,55], 0,002 -0,57 [-0,99;-0,14], 0,0094	signifikanter Effekt, Relevanz unklar
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	68	-0,9 (28,48)	32	3,4 (22,80)	-5,4 [-15,4;4,59], 0,286 -0,16 [-0,58;0,26], 0,4585	mindestens geringer Zusatznutzen
WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität)						
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	34	16,8 (31,75)	15	20,9 (35,72)	-4,72 [-25,81;16,36], 0,654 -0,12 [-0,73;0,49], 0,6934	Zusatznutzen nicht belegt
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	28	0,4 (12,90)	13	6,4 (19,03)	-4,75 [-15,56;6,06], 0,379 -0,39 [-1,05;0,27], 0,2485	Zusatznutzen nicht belegt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD [95%-KI], p-Wert¹⁾ Hedges'g [95%-KI], p-Wert¹⁾	
HCVTSat (allgemeine Patientenzufriedenheit)						
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	66	9,5 (1,43)	29	7,9 (2,63)	1,60 [0,58;2,62], 0,0021 0,85 [0,39;1,3], 0,0003	mindestens geringer Zusatznutzen
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	69	9,6 (1,43)	32	8,1 (2,97)	1,50 [0,42;2,58], 0,0066 0,73 [0,3;1,16], 0,0004	mindestens geringer Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied	Ausmaß des Zusatznutzens
HCVTSat (zusammengesetzter Index Score)						
MALACHITE-I (Ende der Behandlung)	66	3,7 (0,83)	26	3,3 (0,86)	0,40 [0,01;0,79], 0,0425 0,47 [0,01;0,93], 0,0434	signifikanter Effekt, Relevanz unklar
MALACHITE-I (Post-Behandlungswoche 12)	69	4,0 (0,71)	33	3,5 (0,85)	0,50 [0,17;0,83], 0,0034 0,65 [0,23;1,08], 0,0025	mindestens geringer Zusatznutzen
UE	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert¹⁾	
Gesamtrate UE						
MALACHITE-I	69	61 (88,4)	34	34 (100,0)	0,89 [0,81;0,98], 0,0185	Zusatznutzen nicht belegt (Effekt zu gering)
PEARL-IV	100	92 (92,0)	-	-	-	
SAPPHIRE-I	322	282 (87,6)	-	-	-	
SUE						
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	3 (8,8)	0,07 [0,00;1,34], 0,0780	Zusatznutzen nicht belegt
PEARL-IV	100	3 (3,0)	-	-	-	
SAPPHIRE-I	322	7 (2,2)	-	-	-	
Therapieabbrüche aufgrund UE						
MALACHITE-I	69	1 (1,4)	34	4 (11,8)	0,12 [0,01;1,06], 0,0566	Zusatznutzen nicht belegt
PEARL-IV	100	0 (0,0)	-	-	-	
SAPPHIRE-I	322	2 (0,6)	-	-	-	
Anämie-bedingte Ereignisse						
MALACHITE-I	69	5 (7,2)	34	17 (50,0)	0,14 [0,06;0,36], <0,0001	beträchtlich
PEARL-IV	100	9 (9,0)	-	-	-	
SAPPHIRE-I	322	23 (7,1)	-	-	-	

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied	Ausmaß des Zusatznutzens
Hautausschläge (Rash)						
MALACHITE-I	69	20 (29,0)	34	25 (73,5)	0,39 [0,26;0,60], <0,0001	beträchtlich
PEARL-IV	100	26 (26,0)	-	-	-	
SAPPHIRE-I	322	95 (29,5)	-	-	-	
Schwere Hautreaktionen						
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	0 (0,0)	n.b.	
PEARL-IV	100	0 (0,0)	-	-	-	
SAPPHIRE-I	322	0 (0,0)	-	-	-	
Bilirubin-bedingte Ereignisse						
MALACHITE-I	69	1 (1,4)	34	0 (0,0)	1,50 [0,06;35,88], 0,8023	Zusatznutzen nicht belegt
PEARL-IV	100	1 (1,0)	-	-	-	
SAPPHIRE-I	322	5 (1,6)	-	-	-	
Leber-bezogene Ereignisse						
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	0 (0,0)	n.b.	
PEARL-IV	100	0 (0,0)	-	-	-	
SAPPHIRE-I	322	1 (0,3)	-	-	-	
Neutropenien						
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	5 (14,7)	0,05 [0,00;0,80], 0,0346	beträchtlich
Thrombozytopenien						
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	1 (2,9)	0,17 [0,01;3,99], 0,2687	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied	Ausmaß des Zusatznutzens
Psychiatrische Erkrankungen MALACHITE-I	69	19 (27,5)	34	14 (41,2)	0,67 [0,38;1,16], 0,1553	Zusatznutzen nicht belegt
1) Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, Effektschätzungen nicht-adjustiert 2) OR wurde adjustiert mittels eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlungsarm, Baseline log10 HCV-RNA-Level und IL28B-Genotyp (CC vs. nicht-CC) als Prädiktoren. RR und RD wurden nicht adjustiert. 3) Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, berechnet durch ein ANCOVA-Modell mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCV: Hepatitis C-Virus; HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; HCVTSat: HCV Treatment Satisfaction; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-HCV: WPAI-HCV: Work Productivity and Activity Impairment HCV						

Die Ableitung des Zusatznutzens für die Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose beruht auf der RCT MALACHITE-I. Der im Rahmen dieses Dossier vorgenommene Vergleich gewährleistet somit, dass auch die Patienten im Kontrollarm die bestmöglichen Ansprechraten mit einer der vom G-BA als möglichen zVT genannten Therapieoptionen erreichen können. Unterstützt wird die anhand der Studie MALACHITE-I erhaltene Evidenz durch die Studien PEARL-IV und SAPPHERE-I. Insgesamt wurden in den Studien MALACHITE-I, PEARL-IV und SAPPHERE-I 491 Patienten dieser Subpopulation mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelt.

Die Ansprechraten der oben genannten Studien zwischen 95,7% - 97,1% zeigen den deutlichen Vorteil der Patienten unter einer Behandlung mit dem zu bewertenden Therapieregime gegenüber der TVR-basierten Triple-Therapie. Dieser Effekt ist in seiner Größenordnung auch relativ zum Effekt der zVT als dramatisch zu sehen. Diese verbesserte Wirksamkeit wird begleitet von einer sichtlich verbesserten Verträglichkeit und einer verkürzten Therapiedauer. Besonders bei den häufig in Zusammenhang mit der TVR-basierten Triple-Therapie auftretenden UE Anämie-bedingte Ereignisse, Hautausschlag (Rash) und Neutropenien zeigt sich bei der IFN-freien OBV/PTV/r-DSV +RBV-Therapie ein beträchtlicher Zusatznutzen. Auch wird unter der Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt, gleiches ist unter der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht zu beobachten.

Die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ist der zVT TVR+peg-IFN/RBV in der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose sowohl in der Wirksamkeit als auch in der Verträglichkeit deutlich überlegen. In Anbetracht des Schweregrades v. a. bei einer fortgeschrittenen Erkrankung ergibt sich somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

4. Vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose

Auch für die Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose liegt ein direkter Vergleich gegen die zVT vor. In der Studie MALACHITE-II werden die Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV-Therapie mit Patienten unter TVR+peg-IFN/RBV-Therapie verglichen. Allerdings ist die Anzahl der Patienten in beiden Behandlungsarmen mit 19 bzw. 7 Patienten gering, was die Interpretation der Ereignisse erschwert. Ergänzend werden die Ergebnisse der SAPPHERE-II Studie dargestellt, in der 173 vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelt wurden.

Mortalität

In der Studie MALACHITE-II verstarb keiner der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV oder TVR+peg-IFN/RBV oder innerhalb der Nachbeobachtungsphase.

Auch in der Studie SAPPHERE-II wurden keine Todesfälle in dieser Patientenpopulation berichtet.

Für den Endpunkt Mortalität wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

SVR₁₂

Alle Patienten, die in der Studie MALACHITE-II mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelt wurden, erreichten ein SVR₁₂. Diese Ansprechrates von 100% ist deutlich höher als die der Patienten, die mit der zVT TVR+peg-IFN/RBV behandelt wurden (57,1%). Dieser Unterschied ist zwar nicht statistisch signifikant, bei der Interpretation dieses Ergebnisses sollte jedoch die geringe Patientenzahl beachtet werden. In der Studie SAPPHERE-II, die deutlich mehr Patienten enthielt, erreichten 96,0% der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose Virusfreiheit 12 Wochen nach Ende der Behandlung. In dieser Studie wurde die Ansprechrates mit der historischen SVR-Rate einer TVR+peg-IFN/RBV-Therapie (59%; 95%-KI [53%;65%]) in Bezug gesetzt. Beide primären Studienziele, sowohl der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit als auch der Nachweis der Überlegenheit der OBV/PTV/r+DSV +RBV-Therapie gegenüber der zVT TVR+peg-IFN/RBV, wurden in der Studie SAPPHERE-II erreicht.

Trotz der geringen Patientenzahl in der Studie MALACHITE-II lässt sich auf Basis der SVR₁₂-Rate von 100% für Patienten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV-Therapie gegenüber der entsprechenden Rate für die zVT TVR+peg-IFN/RBV (57,1%) für den Endpunkt SVR₁₂ ein deutlich größerer Nutzen feststellen. Bei Betrachtung der Nichtereignisse (Nicht-Ansprechen) ergibt sich sowohl bei der Betrachtung des RR (mit Nullzellenkorrektur von 0,5) als auch des Peto-OR als Effektschätzer ein signifikanter Effekt (RR=0,06 [0,00;0,99] bzw. OR_{Peto}=0,02 [0,00;0,25]) zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV, der in seinem Ausmaß als dramatisch einzustufen ist. Die Studie SAPPHERE-II bestätigt die hohen Ansprechrates in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose. Für den Endpunkt SVR₁₂ wird ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität für die unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose wird in dem vorliegenden Dossier anhand der Fragebögen HCVPRO, SF-36v2 (körperlicher und mentaler Summenscore), EQ-5D VAS, EQ-5D-5L Health Index Score, WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Aktivitäten und der Arbeitsproduktivität) und HCVTsat (allgemeine Patientenzufriedenheit und zusammengesetzter Indexscore) dargestellt.

Bei Bewertung und Diskussion der Ergebnisse in Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist zu beachten, dass in der hier betrachteten Population der vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1a-Infektion ohne Zirrhose die Zahl der Patienten insbesondere im Vergleichsarm (TVR+peg-IFN/RBV) sehr gering war. So lässt sich aber erkennen, dass für die Fragebögen HCVPRO, EQ-5D-5L Health Index Score, SF-36v2 (mentaler Summenscore) und WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Aktivitäten) zu Ende der Behandlung statistisch signifikante Vorteile zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels auftraten, die zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Therapieende“ teilweise nicht mehr zu beobachten waren. Dies deutet auch bei der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten darauf hin, dass die gegenüber der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV beobachtete Beeinträchtigung der Lebensqualität im Vergleichsarm, unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV, insbesondere im Behandlungszeitraum zum Tragen kommen. Für die Fragebögen

HCVPRO und SF-36v2 (körperlicher Summenscore) wurden statistisch signifikante Vorteile zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels auch 12 Wochen nach Therapieende beobachtet. Die Responderanalysen zeigten zu den Zeitpunkten „Behandlungswoche 12“ und „Ende der Behandlung“ numerische Vorteile zugunsten der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV, die statistisch nicht signifikant sind.

In der Zusammenschau ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ein mindestens geringer Zusatznutzen, der durch die signifikanten Vorteile der Fragebögen HCVPRO, EQ-5D-5L Health Index Score, SF-36v2 (mentaler Summenscore) und WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Aktivitäten) zu Ende der Behandlung unterstützt wird.

UE

Gesamtrate UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE

Bei der Gesamtrate der UE und bei den Therapieabbrüchen aufgrund UE ergibt sich in der Studie MALACHITE-II jeweils ein numerischer Vorteil des zu bewertenden Therapieregimes gegenüber der zVT (84,2% vs. 100% bzw. 0% vs. 28,6%). In der Studie SAPPHERE-II berichteten 93,6% der Patienten mindestens ein UE und ein Patient (0,6%) brach die Therapie aufgrund von UE ab. SUE traten in der Studie MALACHITE-II in keinem der Therapiearme auf. In der Studie SAPPHERE-II wurden SUE bei drei Patienten (1,7%) beobachtet. Auch bei diesen Ergebnissen ist die geringe Patientenzahl in der Studie MALACHITE-II zu beachten. Die niedrigen Ereignisraten in der Studie SAPPHERE-II lassen auf eine gute Verträglichkeit der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV schließen.

UE von speziellem Interesse

Statistisch signifikante Unterschiede gab es bei den UE von speziellem Interesse hinsichtlich der Endpunkte Hautausschläge (Rash) und psychiatrische Erkrankungen. Bei beiden Endpunkten zeigte sich ein Vorteil für die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (Hautausschläge [Rash]: 26,3% vs. 85,7%; RR [95%-KI]: 0,31 [0,14;0,69], psychiatrische Erkrankungen: 26,3% vs. 71,4%; RR [95%-KI]: 0,37 [0,15;0,89]). In der Studie SAPPHERE-II berichteten 35,3% der Patienten Hautausschläge [Rash]. Bei den Anämiebedingten Ereignissen ergab sich ein numerischer Vorteil für die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (0% vs. 28,6%). In der Studie SAPPHERE-II wurden bei 7,5% der Patienten unter OBV/PTV/r +DSV +RBV Anämien beobachtet. Schwere Hautreaktionen und Leber-bezogene Ereignisse traten in beiden Studien in keinem der Behandlungsarme mit vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten auf. Auch Thrombozytopenien wurden in der Studie MALACHITE-II nicht berichtet. Bilirubin-bedingte Ereignisse traten nur unter Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV auf (MALACHITE-II: 5,3%, SAPPHERE-II: 2,3%). Der Unterschied zu der zVT TVR+peg-IFN/RBV ist in der Studie MALACHITE-II jedoch nicht statistisch signifikant.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den UE, welche die unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen berücksichtigen, bestätigen die Robustheit der Ergebnisse der naiven Raten.

Die in der Studie MALACHITE-II eingeschlossene Anzahl der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ist in beiden Behandlungsarmen gering. Die beobachteten UE-Raten sollten deshalb vorsichtig interpretiert werden. Die Ergebnisse der OBV/PTV/r+DSV +RBV-Therapie werden jedoch durch die Studie SAPPHERE-II unterstützt. Für den Endpunkte UE wird deswegen ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet.

Gesamtableitung Zusatznutzen

Tabelle 4-217 zeigt die Ergebnisse der Studien MALACHITE-II und SAPPHERE-II in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose.

Tabelle 4-217: Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 4 (vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert¹⁾	
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b.	Zusatznutzen nicht belegt
SAPPHIRE-II	173	0 (0,0)	-	-	-	
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert¹⁾	
MALACHITE-II	19	19 (100,0)	7	4 (57,1)	Ereignis: 1,73 [0,94;3,21], 0,0797 Nichtereignis: RR=0,06 [0,00;0,99] OR _{Peto} =0,02 [0,00;0,25]	erheblich
SAPPHIRE-II	173	166 (96,0)	-	-	-	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen)	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert¹⁾	
HCVPRO						
MALACHITE-II (Behandlungswoche 12)	18	9 (50,0)	4	1 (25,0)	2,00 [0,34;11,61], 0,4399	Zusatznutzen nicht belegt
MALACHITE-II (Ende der Behandlung)	18	12 (66,7)	6	1 (16,7)	4,00 [0,65;24,66], 0,1352	Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D-5L Health Index Score						
MALACHITE-II (Behandlungswoche 12)	18	5 (27,8)	4	0 (0,0)	2,89 [0,19;44,04], 0,4441	Zusatznutzen nicht belegt
MALACHITE-II (Ende der Behandlung)	18	5 (27,8)	6	0 (0,0)	4,05 [0,26;64,18], 0,3208	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied	Ausmaß des Zusatznutzens
SF-36v2 (körperlicher Summenscore)						
MALACHITE-II (Behandlungswoche 12)	19	16 (84,2)	4	0 (0,0)	8,25 [0,59;115,30], 0,1168	Zusatznutzen nicht belegt
MALACHITE-II (Ende der Behandlung)	19	16 (84,2)	6	3 (50,0)	1,68 [0,74;3,84], 0,2147	Zusatznutzen nicht belegt
SF-36v2 (mentaler Summenscore)						
MALACHITE-II (Behandlungswoche 12)	19	10 (52,6)	4	1 (25,0)	2,11 [0,37;12,12], 0,4045	Zusatznutzen nicht belegt
MALACHITE-II (Ende der Behandlung)	19	10 (52,6)	6	2 (33,3)	1,58 [0,47;5,29], 0,4591	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	N	Veränderung MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	MWD [95%-KI], p-Wert²⁾ Hedges'g [95%-KI], p-Wert¹⁾	
EQ-5D VAS						
MALACHITE-II (Ende der Behandlung)	18	-0,7 (11,66)	6	-6,3 (12,64)	7,91 [-4,43;20,26], 0,197 0,45 [-0,48;1,39], 0,3402	Zusatznutzen nicht belegt
MALACHITE-II (Post-Behandlungswoche 12)	18	4,6 (9,43)	6	14,0 (8,83)	-6,70 [-15,96;2,56], 0,147 -0,98 [-1,95;0,00], 0,0490	Zusatznutzen nicht belegt
WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Aktivitäten)						
MALACHITE-II (Ende der Behandlung)	18	0,6 (17,65)	6	38,3 (36,01)	-33,46 [-55,99;-10,93], 0,006 -1,57 [-2,62;-0,53], 0,0032	mindestens geringer Zusatznutzen
MALACHITE-II (Post-Behandlungswoche 12)	18	1,1 (26,10)	7	5,7 (7,87)	-0,63 [-21,35;20,09], 0,950 -0,20 [-1,07;0,68], 0,6620	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied	Ausmaß des Zusatznutzens
WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität)						
MALACHITE-II (Ende der Behandlung)	12	3,3 (23,71)	3	17,2 (33,08)	-11,37 [-43,94;21,20], 0,462 -0,52 [-1,8;0,77], 0,4311	Zusatznutzen nicht belegt
MALACHITE-II (Post-Behandlungswoche 12)	9	-8,9 (23,15)	4	-14,6 (24,35)	-5,20 [-12,66;2,27], 0,152 0,23 [-0,96;1,41], 0,7082	Zusatznutzen nicht belegt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD [95%-KI], p-Wert¹⁾ Hedges'g [95%-KI], p-Wert¹⁾	
HCVTSat (allgemeine Patientenzufriedenheit)						
MALACHITE-II (Ende der Behandlung)	19	9,4 (1,26)	5	6,2 (3,96)	3,20 [-0,32;6,72], 0,0745 1,52 [0,43;2,61], 0,0064	mindestens geringer Zusatznutzen
HCVTSat (zusammengesetzter Index Score)						
MALACHITE-II (Ende der Behandlung)	19	3,4 (0,74)	6	3,0 (0,58)	0,40 [-0,17;0,97], 0,1698 0,55 [-0,39;1,48], 0,2511	Zusatznutzen nicht belegt
UE	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert¹⁾	
Gesamtrate UE						
MALACHITE-II	19	16 (84,2)	7	7 (100,0)	0,85 [0,70;1,02], 0,0836	Zusatznutzen nicht belegt
SAPPHIRE-II	173	162 (93,6)	-	-	-	
SUE						
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b.	
SAPPHIRE-II	173	3 (1,7)	-	-	-	

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied	Ausmaß des Zusatznutzens
Therapieabbrüche aufgrund UE						
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	2 (28,6)	0,08 [0,00;1,49], 0,0904	Zusatznutzen nicht belegt
SAPPHIRE-II	173	1 (0,6)	-	-	-	
Anämie-bedingte Ereignisse						
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	2 (28,6)	0,08 [0,00;1,49], 0,0904	Zusatznutzen nicht belegt
SAPPHIRE-II	173	13 (7,5)	-	-	-	
Hautausschläge (Rash)						
MALACHITE-II	19	5 (26,3)	7	6 (85,7)	0,31 [0,14;0,69], 0,0043	beträchtlich
SAPPHIRE-II	173	61 (35,3)	-	-	-	
Schwere Hautreaktionen						
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b.	Zusatznutzen nicht belegt
SAPPHIRE-II	173	0 (0,0)	-	-	-	
Bilirubin-bedingte Ereignisse						
MALACHITE-II	19	1 (5,3)	7	0 (0,0)	1,20 [0,05;26,47], 0,9080	Zusatznutzen nicht belegt
SAPPHIRE-II	173	4 (2,3)	-	-	-	
Leber-bezogene Ereignisse						
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b.	Zusatznutzen nicht belegt
SAPPHIRE-II	173	0 (0,0)	-	-	-	
Neutropenien						
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,13 [0,01;2,94], 0,2018	Zusatznutzen nicht belegt
Thrombozytopenien						
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b.	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		TVR+peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied	Ausmaß des Zusatznutzens
Psychiatrische Erkrankungen MALACHITE-II	19	5 (26,3)	7	5 (71,4)	0,37 [0,15;0,89], 0,0272	gering
1) Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, Effektschätzungen nicht-adjustiert 2) Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, berechnet durch ein ANCOVA-Modell mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCV: Hepatitis C-Virus; HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; HCVTSat: HCV Treatment Satisfaction; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI-HCV: Work Productivity and Activity Impairment HCV						

Für die Ableitung des Zusatznutzens für die Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose wird die direkt vergleichende RCT MALACHITE-II herangezogen. Das zu bewertende Therapieregime OBV/PTV/r+DSV +RBV wird gegen TVR+peg-IFN/RBV verglichen. Neben der Triple-Therapie mit TVR oder BOC benennt der G-BA auch die peg-IFN/RBV Dual-Therapie als mögliche zVT. Da die vorbehandelten Patienten jedoch auf eine vorherige Dual-Therapie unzureichend oder gar nicht angesprochen haben, sieht AbbVie die Triple-Therapie mit TVR als geeignete zVT, um die Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden IFN-freien Therapieregimes mit einer häufig im deutschen Behandlungsalltag eingesetzten Therapie zu vergleichen. Unterstützt werden die Ergebnisse der MALACHITE-II durch die Studie SAPPHERE-II, in der ebenfalls vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelt wurden.

Die Ansprechraten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV liegen in der Studie MALACHITE-II bei 100,0% und in der Studie SAPPHERE-II bei 96,0% und verdeutlichen die hohe Wirksamkeit und somit die Heilungsrate hinsichtlich der HCV-Infektion. Unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV erreichten im Vergleich nur 57,1% der Patienten ein SVR₁₂. Die SVR₁₂-Rate der zVT in der Studie MALACHITE-II ist vergleichbar mit der historischen Rate, die als interne Kontrolle in der Studie SAPPHERE-II verwendet wurde und auf den Studienergebnissen der TVR-Zulassungsstudie REALIZE basiert. Obwohl in der MALACHITE-II kein signifikanter Vorteil des zu bewertenden Therapieregimes gezeigt werden konnte, ist unter Beachtung der Nichtereignisse von einem dramatischen Effekt zugunsten der OBV/PTV/r+DSV +RBV-Therapie auszugehen. Auch in dieser Population belegen die Ergebnisse der Studien MALACHITE-II und SAPPHERE-II die gute Verträglichkeit der IFN-freien Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der Triple-Therapie mit TVR. Außerdem kann auch in dieser Population die Therapiedauer von 24 – 48 Wochen unter einer Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV auf 12 Wochen unter einer Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV verkürzt und somit das Auftreten von Nebenwirkungen deutlich vermindert werden. Zudem zeigen sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Fragebögen HCVPRO, EQ-5D-5L Health Index Score, SF-36v2 (mentaler Summenscore) und WPAI-HCV (Beeinträchtigung der Aktivitäten) zu Ende der Behandlung statistisch signifikante Vorteile zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels, die zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Therapieende“ teilweise nicht mehr zu beobachten waren. Dies deutet auch bei der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten darauf hin, dass die gegenüber der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV beobachtete Beeinträchtigung der Lebensqualität im Vergleichsarm, unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV, insbesondere im Behandlungszeitraum zum Tragen kommen. Für die Fragebögen HCVPRO und SF-36v2 (körperlicher Summenscore) wurden statistisch signifikante Vorteile zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels auch 12 Wochen nach Therapieende beobachtet.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV in allen Endpunkten der Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV überlegen ist. Für die Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ergibt sich somit in Anbetracht des Schweregrades v. a. bei einer fortgeschrittenen Erkrankung ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose

HCV-Patienten mit einer Zirrhose befinden sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung und haben ein höheres Risiko schwerwiegende Komplikationen wie HCC zu entwickeln. Durch die Ausbildung von Knoten ist die Leberfunktion vermindert. Haben die Patienten eine kompensierte Zirrhose, kann die Leber ihre Aufgaben (noch) erfüllen. Bei diesen Patienten ist es besonders wichtig, eine weitere Vernarbung der Leber durch eine wirksame HCV-Therapie zu verhindern, um eine Progression der Erkrankung zu einer dekompensierten Zirrhose zu unterbinden. Des Weiteren sind Patienten mit einer Zirrhose anfälliger für die Nebenwirkungen einer Therapie [179]. Langzeitstudien zeigen, dass Patienten, die ein SVR erreichen, eine Verbesserung der Fibrose aufweisen, inklusive einer Umkehr der Zirrhose. Außerdem zeigen sie eine verringerte Inzidenz für eine dekompensierte Zirrhose oder HCC im Vergleich zu Patienten, die kein SVR erreichen [48, 180-182]. Allerdings gelten Fibrose und Zirrhose als negative prädiktive Faktoren hinsichtlich des Ansprechens einer IFN-basierten Therapie [179, 183]. Diese Patienten haben demnach einen hohen therapeutischen Bedarf nach wirksamen sowie verträglichen Therapien.

Die Phase III Studie TURQUOISE-II ist die erste Zulassungsstudie im Anwendungsgebiet HCV, in der eine IFN-freie DAA-Therapie untersucht wurde und in die ausschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden (unvorbehandelt/vorbehandelt, HCV-Genotyp-1a/-1b) [184]. Die 380 Patienten erhielten über 12 oder 24 Wochen eine Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Ein direkter oder indirekter Vergleich gegen die zVT (peg-IFN/RBV Dual-Therapie für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a- bzw. -1b-Patienten oder TVR+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a- bzw. -1b-Patienten) ist anhand der aktuellen Studienlage nicht möglich. Die Studie TURQUOISE-II kann dennoch für die Ableitung des Zusatznutzens der nachfolgenden vier Patientenpopulationen (unvorbehandelt/vorbehandelte Genotyp-1b- sowie Genotyp-1a-Patienten) herangezogen werden, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und auch belegt ist [70, 163]. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie TURQUOISE-II mit in der Literatur beschriebenen Ansprechraten der jeweiligen Vergleichstherapie in Bezug gesetzt, wobei zu beachten ist, dass nicht immer eine Unterteilung in Genotyp-1a- oder -1b-Patienten angegeben wird.

5. Unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Für unvorbehandelte HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose hat der G-BA peg-IFN/RBV Dual-Therapie als zVT bestimmt. Die Behandlung mit peg-IFN/RBV erfolgt über 24 oder 48 Wochen, wobei eine Therapie über 48 Wochen in HCV-Genotyp-1-Patienten höhere SVR-Raten zeigte [179], und ist gekennzeichnet durch die z. T. sehr belastenden Nebenwirkungen des peg-IFN, wie z. B. Neutropenien, Thrombozytopenien und Anämien, die zu einer Abnahme der Leukozyten und Thrombozyten führen [179].

Mortalität

Die unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose erhielten über 12 Wochen eine Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. Keiner der 22 Patienten in dieser Population verstarb während der Behandlung oder innerhalb der Nachbeobachtungsphase.

Für den Endpunkt Mortalität wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

SVR₁₂

Alle Patienten erreichten 12 Wochen nach Ende der Behandlung ein SVR. Damit liegt die Ansprechrates bei der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose bei 100%. Die primären Studienziele, der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit und der Nachweis der Überlegenheit der Therapie gegenüber einer historischen SVR-Rate einer TVR+peg-IFN/RBV-Therapie wurden somit erreicht. Die historische Rate, 47%; 95%-KI [41%;54%], wurde berechnet als gewichtetes Mittel der entsprechenden Raten unvorbehandelter (56%), vorbehandelter Patienten mit vorherigem Ansprechen (84%), vorbehandelter Patienten mit partiellem Ansprechen (34%) und Null-Respondern (14%).

Die Ansprechraten der vom G-BA bestimmten zVT peg-IFN/RBV Dual-Therapie werden in der Literatur mit 13% - 31% angegeben. In einer Studienpublikation von Fernández-Rodríguez et al. erreichten 30,6% der 568 Patienten ein SVR. 77,8% der eingeschlossenen Patienten waren unvorbehandelt. Das SVR für diese Population wird von den Autoren mit 30,7% angegeben. Allerdings wurde nur bei 70,1% der eingeschlossenen Patienten eine HCV-Genotyp-1-Infektion nachgewiesen. Patienten, die keine HCV-Genotyp-1-Infektion hatten, hatten eine höhere Ansprechrates [185]. Eine Unterteilung nach HCV-Genotyp-1a und -1b wurde nicht beschrieben. In einer weiteren Studie von Di Marco et al. mit unvorbehandelten oder mit IFN- α -Monotherapie vorbehandelten Patienten (mehr als 85% mit HCV-Genotyp-1b) erreichten sogar nur 21,6% unter peg-IFN/RBV Dual-Therapie ein SVR [183]. In einer schwedischen Studie von Syed et al. hatten 57 der 104 Patienten eine Infektion mit HCV-Genotyp-1. 56% der HCV-Genotyp-1-Patienten waren unvorbehandelt. Von diesen Patienten erreichten nur 13% ein SVR. Eine Unterteilung in HCV-Genotyp-1a und HCV-Genotyp-1b wurde in der Studie nicht berichtet [186]. In einer Post-hoc-Analyse einer Phase III Studie mit 1.311 Patienten, die mit peg-IFN/RBV behandelt wurden [187], wurden 90 Patienten mit Zirrhose betrachtet. 72% dieser Patienten waren mit HCV-Genotyp-1 infiziert und deren SVR-Rate betrug 28% [188]. Weder in der Studienpublikation noch in der Post-hoc-Analyse wird eine Unterteilung in HCV-Genotyp-1a oder -1b vorgenommen. In einer weiteren retrospektiven Studie wird die SVR-Rate für HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose mit 18% angegeben. Die Patienten wurden über 48 Wochen mit peg-IFN/RBV behandelt. Eine Unterteilung hinsichtlich der Subgenotypen wurde nicht berichtet [189].

Die in der TURQUOISE-II beobachtete Ansprechrates von 100% und die damit verbundene Heilungsrate hinsichtlich der HCV-Infektion stellen somit einen entscheidenden Vorteil für die Patienten dar. Für den Endpunkt SVR₁₂ wird ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand des HCVPRO, des EQ-5D (VAS Score und Health Index Score) und des SF36v2 (körperlicher und psychischer Summenscore) jeweils zum Ende der Behandlung sowie 12 Wochen nach Abschluss der Behandlung bewertet. Über die Fragebögen hinweg zeigt sich hinsichtlich der Responderanalysen, dass sich für die Mehrheit der Patienten (52,4% bis 76,2%) keine Verschlechterung um die jeweilige MID ergeben hat.

Aufgrund der geringen Evidenz durch den fehlenden Vergleich gegen die zVT wird für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Zusatznutzen abgeleitet.

UE

Gesamtrate UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE

Unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV hatten 90,9% der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose mindestens ein UE. SUE wurden nur von einem Patienten (4,5%) berichtet und keiner der Patienten brach die Therapie aufgrund eines UE ab. Die zVT peg-IFN/RBV wird über einen wesentlich längeren Zeitraum verabreicht.

Hinsichtlich der UE, SUE und der Therapieabbrüche aufgrund von UE ist somit aufgrund der längeren Behandlungsdauer und der in der Literatur und in den Fachinformationen von peg-IFN beschriebenen Nebenwirkungen unter Therapie mit peg-IFN/RBV von deutlich höheren Ereignisraten auszugehen.

UE von speziellem Interesse

Mindestens ein Anämie-bedingtes Ereignis wurde bei 18,2% der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose unter OBV/PTV/r+DSV +RBV berichtet. An Hautausschlägen (Rash) litten ebenfalls 18,2% der Patienten und an Bilirubin-bedingten Ereignissen 13,6% der Patienten. Leber-bezogene Ereignisse und schwere Hautreaktionen traten nicht auf.

In der Studie von Syed et al. brachen 46% aller Patienten in dieser Studie die 48-wöchige Behandlung mit peg-IFN/RBV vorzeitig ab, die meisten aufgrund des fehlenden virologischen Ansprechens. Diese Zahl schließt jedoch auch die vorbehandelten Patienten ein und überschätzt somit möglicherweise die Therapieabbrüche der unvorbehandelten Patienten [186].

Aufgrund der wesentlichen Verkürzung der Therapiedauer von 24 bis 48 Wochen Therapie mit peg-IFN/RBV auf 12 Wochen mit der IFN-freien OBV/PTV/r+DSV +RBV-Therapie und der damit verbundenen Vermeidung von Nebenwirkungen bzw. Komplizierung von Nebenwirkungen wird für den Endpunkt UE ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet.

Gesamtableitung Zusatznutzen

In der Tabelle 4-218 werden die Ergebnisse für die Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose zusammengefasst.

Tabelle 4-218: Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 5 (unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität	N	n (%)	
TURQUOISE-II	22	0 (0,0)	Zusatznutzen nicht belegt
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)	N	n (%)	
TURQUOISE-II	22	22 (100,0)	erheblich*
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen)	N	n (%)	
HCVPRO TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	21	11 (52,4)	Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D-5L Health Index Score TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	22	12 (54,5)	
SF-36v2 (körperlicher Summenscore) TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	21	13 (61,9)	
SF-36v2 (mentaler Summenscore) TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	21	16 (76,2)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	N	Veränderung MW (SD)	
EQ-5D VAS TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	22	-0,09 (15,781)	Zusatznutzen nicht belegt
TURQUOISE-II (Post-Behandlungswoche 12)	22	2,91 (16,397)	
UE	N	n (%)	
Gesamtrate UE TURQUOISE-II	22	20 (90,9)	beträchtlich**
SUE TURQUOISE-II	22	1 (4,5)	
Therapieabbrüche aufgrund UE TURQUOISE-II	22	0 (0,0)	
Anämie-bedingte Ereignisse TURQUOISE-II	22	4 (18,2)	

Endpunktkategorie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt Studie			
Hautausschläge (Rash) TURQUOISE-II	22	4 (18,2)	
Schwere Hautreaktionen TURQUOISE-II	22	0 (0,0)	
Bilirubin-bedingte Ereignisse TURQUOISE-II	22	3 (13,6)	
Leber-bezogene Ereignisse TURQUOISE-II	22	0 (0,0)	
* Unter Beachtung der angenommenen historischen Rate und der in der Literatur berichteten SVR-Raten, ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen in diesem Endpunkt. ** Unter Beachtung der in der Literatur beschriebenen UE-Raten sowie der verkürzten Therapiedauer und der Möglichkeit der IFN-freien Therapie, ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; MW: Mittelwert; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; SD: Standardabweichung; SF36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala			

Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf der Studie TURQUOISE-II. Der G-BA legte als zVT für die Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose die peg-IFN/RBV Dual-Therapie als zVT fest. Ein direkter Vergleich gegen die zVT ist anhand der Studie TURQUOISE-II nicht möglich. Daher werden hinsichtlich der Ansprechraten und der Sicherheit ergänzend Angaben aus der Literatur herangezogen.

Für die unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose konnte in der Studie TURQUOISE-II eine SVR₁₂-Rate von 100% gezeigt werden. Ansprechraten in dieser Größenordnung konnten für die zVT peg-IFN/RBV bislang nicht gezeigt werden. In der Literatur werden für HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose SVR-Raten von 13% - 31% angegeben. Das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens beruht insbesondere auf der Größenordnung des beobachteten Effektes auf die SVR₁₂-Rate, die bei einer beobachteten Rate von 100% gegenüber der historischen Rate als dramatisch einzustufen ist. Darüber hinaus unterscheiden sich das zu bewertende Therapieregime und die zVT deutlich hinsichtlich ihrer Behandlungsdauer. Während die IFN-freie Therapie OBV/PTV/r+DSV +RBV über 12 Wochen verabreicht wird, sollte die zVT peg-IFN/RBV Dual-Therapie über einen Zeitraum von 24 - 48 Wochen gegeben werden. Diese Therapieverkürzung ist somit relevant hinsichtlich der Vermeidung bzw. der Komplizierung der Nebenwirkungen.

Für die Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose wird aufgrund der hier präsentierten SVR₁₂- und UE-Daten ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet. Aufgrund eines fehlenden direkten Vergleichs wird die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.

6. Vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Auch bei den Patienten mit kompensierter Zirrhose sind die bisher beobachteten SVR-Raten bei den vorbehandelten Patienten deutlich schlechter als bei den unvorbehandelten Patienten [190]. Für diese Patienten wird die TVR+peg-IFN/RBV Triple-Therapie als zVT gewählt. Die Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV soll bei HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose über einen Zeitraum von 48 Wochen verabreicht werden [171].

Mortalität

Die Therapie der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose mit OBV/PTV/r+DSV +RBV erfolgte über 12 Wochen. Keiner der 46 Patienten verstarb während der Behandlung oder in den 12 Wochen nach der Behandlung.

Für den Endpunkt Mortalität wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

SVR₁₂

45 der 46 eingeschlossenen Patienten (97,8%) erreichten 12 Wochen nach Abschluss der Therapie Virusfreiheit. Ein Patient, der bereits nach einer vorangegangenen peg-IFN/RBV Therapie einen Relapse hatte, erfuhr auch nach der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV einen Relapse. Alle eingeschlossenen Null-Responder erreichten dagegen ein SVR₁₂. Die primären Studienziele, der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit und der Überlegenheit der Therapie gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV (47%; 95%-KI [41%;54%]) wurden somit auch in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose erreicht.

Hezode et al. beschreiben Ergebnisse von 511 ausgewerteten Patienten mit kompensierter Zirrhose in der CUPIC Studie, einer französischen prospektiven Kohortenstudie. 299 Patienten erhielten TVR+peg-IFN/RBV. Von den 166 vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten erreichten 102 (61,4%) ein SVR₁₂ [30]. In einer japanischen Studie an 102 Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (METAVIR-Score 3 - 4) erreichten 66% der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten unter 24-wöchiger Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV (12 Wochen TVR) ein SVR. Allerdings konnte in vorherigen Partial-Respondern und Null-Respondern nur eine SVR-Rate von 50% bzw. 16,7% gezeigt werden [190].

Aufgrund der Ansprechrates 97,8%, die mit der zVT TVR+peg-IFN/RBV bislang nicht berichtete wurde, wird für den Endpunkt SVR₁₂ ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand des HCVPRO, des EQ5D (VAS Score und Health Index Score) und des SF-36v2 (körperlicher und psychischer Summenscore) jeweils zum Ende der Behandlung sowie 12 Wochen nach Abschluss der Behandlung bewertet. Über die Fragebögen hinweg zeigten sich keine konsistenten Ergebnisse. Die Responderanalysen zeigen jedoch, dass sich für die Mehrheit der Patienten (57,8% bis 78,3%) keine Verschlechterung um die jeweilige MID ergeben hat.

Aufgrund der geringen Evidenz durch den fehlenden Vergleich gegen die zVT wird für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Zusatznutzen abgeleitet.

UE

Gesamtrate UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE

93,5% der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose berichteten unter OBV/PTV/r+DSV +RBV mindestens ein UE. Ein SUE wurde jedoch nur in einem Patienten (2,2%) berichtet. Keiner der Patienten brach die Therapie aufgrund von UE ab.

UE von speziellem Interesse

Anämie-bedingte Ereignisse wurden bei sieben Patienten (15,2%) berichtet. Hautausschläge (Rash) wurden bei 32,6% der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose beobachtet. Schwere Hautreaktionen traten dagegen bei keinem Patienten auf. Bilirubin-bedingte Ereignisse berichteten acht Patienten (17,4%), während Leber-bezogene Ereignisse bei einem Patienten (2,2%) auftraten.

In der Studie von Ogawa et al., in der die Behandlung über insgesamt 24 Wochen erfolgte, brachen 13 Patienten (12,7%) der unvorbehandelten und vorbehandelten Genotyp-1b-Patienten mit fortgeschrittener Fibrose die Studie aufgrund eines UE ab. 51% der Patienten berichteten eine schwere Anämie unter Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV. Eine dermatologische Erkrankung von Grad 2 oder 3 trat bei 33,4% der Patienten auf [190]. Hezode et al. berichten eine hohe SUE-Rate von 53,8%. Außerdem brachen 29,4% der Patienten die Behandlung aufgrund von SUE ab. In 5,3% der Patienten wurden Hautausschläge (Rash) von Grad 3 berichtet und in 33,8% der Patienten Anämie Grad 2 - 4 [30]. Bei der Betrachtung der UE wird in der Publikation nicht zwischen den Subgenotypen 1a und 1b unterschieden.

Aufgrund der wesentlichen Verkürzung der Therapiedauer (12 Wochen) im Vergleich zur zVT TVR+peg-IFN/RBV (48 Wochen) und der damit verbundenen Vermeidung von Nebenwirkungen bzw. Komplizierung von Nebenwirkungen wird für den Endpunkt UE ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet.

Gesamtableitung Zusatznutzen

Tabelle 4-219 zeigt die Ergebnisse der Studie TURQUOISE-II in der Population der vorbehandelten Genotyp-1b-Patienten mit Zirrhose.

Tabelle 4-219: Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 6 (vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität	N	n (%)	
TURQUOISE-II	46	0 (0,0)	Zusatznutzen nicht belegt
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)	N	n (%)	
TURQUOISE-II	46	45 (97,8)	erheblich*
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen)	N	n (%)	
HCVPRO TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	45	26 (57,8)	Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D-5L Health Index Score TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	44	27 (61,4)	
SF-36v2 (körperlicher Summenscore) TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	46	33 (71,1)	
SF-36v2 (mentaler Summenscore) TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	46	36 (78,3)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	N	Veränderung MW (SD)	
EQ-5D VAS TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	44	0,75 (16,162)	Zusatznutzen nicht belegt
TURQUOISE-II (Post-Behandlungswoche 12)	44	3,00 (19,770)	
UE	N	n (%)	
Gesamtrate UE TURQUOISE-II	46	43 (93,5)	beträchtlich**
SUE TURQUOISE-II	46	1 (2,2)	
Therapieabbrüche aufgrund UE TURQUOISE-II	46	0 (0,0)	
Anämie-bedingte Ereignisse TURQUOISE-II	46	7 (15,2)	

Endpunktkategorie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt Studie			
Hautausschläge (Rash) TURQUOISE-II	46	15 (32,6)	
Schwere Hautreaktionen TURQUOISE-II	46	0 (0,0)	
Bilirubin-bedingte Ereignisse TURQUOISE-II	46	8 (17,4)	
Leber-bezogene Ereignisse TURQUOISE-II	46	1 (2,2)	
* Unter Beachtung der angenommenen historischen Rate und der in der Literatur berichteten SVR-Raten, ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen in diesem Endpunkt. ** Unter Beachtung der in der Literatur beschriebenen UE-Raten sowie der verkürzten Therapiedauer und der Möglichkeit der IFN-freien Therapie, ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; EQ-5D(-5L): Euro-QoL-5 Dimensions(-5 Level); HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; MW: Mittelwert; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; SD: Standardabweichung; SF36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala			

Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf der Studie TURQUOISE-II. Als zVT für die Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose wird die TVR-basierte Triple-Therapie gewählt. Ein direkter Vergleich gegen die zVT ist anhand der Studie TURQUOISE-II nicht möglich. Daher werden hinsichtlich der Ansprechraten ergänzend Angaben aus der Literatur herangezogen.

Die vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose erreichten in der Studie TURQUOISE-II eine SVR₁₂-Rate von 97,8%. Sowohl die für die Studie angenommene historische SVR-Rate als auch die in der Literatur beschriebenen SVR-Raten für die TVR+peg-IFN/RBV-Therapie liegen deutlich unter der Ansprechraten der OBV/PTV/r+DSV +RBV-Therapie. Darüber hinaus wird die Therapiedauer deutlich verkürzt. Während die IFN-freie Therapie OBV/PTV/r+DSV +RBV über 12 Wochen verabreicht wird, sollte die zVT TVR+peg-IFN/RBV über einen Zeitraum von 48 Wochen gegeben werden. Aufgrund der durch die Therapieverkürzung relevanten Vermeidung bzw. Komplizierung von Nebenwirkungen und der Möglichkeit der IFN-freien Behandlung wird bei dem Endpunkt UE ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV abgeleitet.

Für die Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose wird aufgrund der hier präsentierten SVR₁₂- sowie UE-Daten ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT TVR+peg-IFN/RBV abgeleitet. Aufgrund eines fehlenden direkten Vergleichs wird die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.

7. Unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Mortalität

Sowohl die unvorbehandelten als auch die vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über 24 Wochen mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelt. Von den 56 in der TURQUOISE-II eingeschlossenen unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose verstarb keiner unter der Therapie mit OBVPTV/r+DSV +RBV oder innerhalb der Nachbeobachtungsphase.

Für den Endpunkt Mortalität wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

SVR₁₂

Von den 56 in der TURQUOISE-II Studie eingeschlossenen unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose erreichten 53 (94,6%) ein SVR₁₂. Auch in dieser Population wurden daher die primären Studienziele, der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit und der Überlegenheit gegenüber der historischen SVR-Rate der TVR+peg-IFN/RBV-Therapie (56%; 95%-KI [45%;67%]), erreicht. Bei Betrachtung der Nichtereignisraten (Anteil der Patienten, die 12 Wochen nach Ende der Therapie kein SVR erreichen konnten) zeigt sich, dass im Vergleich zur historischen SVR-Rate die Heilungsrate bezüglich der HCV-Infektion unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV um den Faktor 8 erhöht ist (5,4% vs. 44%). Dieser Effekt ist in seiner Größenordnung relativ zum Effekt der zVT als dramatisch zu sehen.

Für die Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose hat der G-BA die peg-IFN/RBV Dual-Therapie als zVT bestimmt. Analog zu der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose gibt es auch für die Population der HCV-Genotyp-1a-Patienten nur wenig Literatur, in der die Subgenotypen-1a und -1b getrennt dargestellt werden. Aufgrund dieser fehlenden Unterteilung werden auch hier die schon bei den unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose referenzierten Ansprechraten zwischen 13% - 31% angenommen [185, 186, 188, 189].

Unter Beachtung der in der Literatur angegebenen SVR-Raten und der angenommenen historischen SVR-Rate stellt die in der Studie TURQUOISE-II erreichte SVR₁₂-Rate von 94,6% einen Vorteil für die unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose dar, der als erheblich einzustufen ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch in dieser Population wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Fragebögen HCVPRO, EQ-5D (VAS-Score und Health Index Score) und des SF36v2 (körperlicher und psychischer Summenscore) jeweils zum Ende der Behandlung sowie 12 Wochen nach Abschluss der Behandlung bewertet. Über die Fragebögen hinweg zeigten sich keine konsistenten Ergebnisse. Die Responderanalysen zeigen jedoch, dass sich für die Mehrheit der Patienten (54,5% bis 74,5%) keine Verschlechterung um die jeweilige MID ergeben hat.

Aufgrund der geringen Evidenz durch den fehlenden Vergleich gegen die zVT wird für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Zusatznutzen abgeleitet.

UE

Gesamtrate UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE

92,9% der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose hatten unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV mindestens ein UE. SUE wurden nur bei zwei Patienten (3,6%) berichtet und drei Patienten (5,4%) brachen die Therapie aufgrund von UE ab.

UE von speziellem Interesse

Anämie-bedingte Ereignisse wurden bei sieben Patienten (12,5%) beobachtet. Hautausschläge (Rash) wurden bei 22 Patienten (39,3%) berichtet, schwere Hautreaktionen oder Leber-bezogene Ereignisse zeigten sich dagegen bei keinem der Patienten. Bilirubin-bedingte Ereignisse hatten sechs Patienten (10,7%).

Aufgrund der möglichen Verkürzung der Therapiedauer (24 Wochen) im Vergleich zur zVT peg-IFN/RBV (24 - 48 Wochen), der Möglichkeit der IFN-freien Therapie und der damit verbundenen Vermeidung von Nebenwirkungen bzw. Komplizierung von Nebenwirkungen wird für den Endpunkt UE ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet.

Gesamtableitung Zusatznutzen

In der Tabelle 4-220 werden die Ergebnisse der Studie TURQUOISE-II in der Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zusammengefasst.

Tabelle 4-220: Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 7 (unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität	N	n (%)	
TURQUOISE-II	56	0 (0,0)	kein Zusatznutzen belegt
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)	N	n (%)	
TURQUOISE-II	56	53 (94,6)	erheblich*
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen)	N	n (%)	
HCVPRO			Zusatznutzen nicht belegt
TURQUOISE-II	55	32 (58,2)	
EQ-5D-5L Health Index Score			
TURQUOISE-II	55	30 (54,5)	

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		Ausmaß des Zusatznutzens
SF-36v2 (körperlicher Summenscore) TURQUOISE-II	55	41 (74,5)	
SF-36v2 (mentaler Summenscore) TURQUOISE-II	55	35 (63,6)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	N	Veränderung MW (SD)	
EQ-5D VAS TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	55	0,73 (18,561)	Zusatznutzen nicht belegt
TURQUOISE-II (Post-Behandlungswoche 12)	53	3,36 (18,453)	
UE	N	n (%)	
Gesamtrate UE TURQUOISE-II	56	52 (92,9)	beträchtlich**
SUE TURQUOISE-II	56	2 (3,6)	
Therapieabbrüche aufgrund UE TURQUOISE-II	56	3 (5,4)	
Anämie-bedingte Ereignisse TURQUOISE-II	56	7 (12,5)	
Hautausschläge (Rash) TURQUOISE-II	56	22 (39,3)	
Schwere Hautreaktionen TURQUOISE-II	56	0 (0,0)	
Bilirubin-bedingte Ereignisse TURQUOISE-II	56	6 (10,7)	
Leber-bezogene Ereignisse TURQUOISE-II	56	0 (0,0)	
* Unter Beachtung der angenommenen historischen Rate und der in der Literatur berichteten SVR-Raten, ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen in diesem Endpunkt. ** Unter Beachtung der in der Literatur beschriebenen UE-Raten sowie der verkürzten Therapiedauer und der Möglichkeit der IFN-freien Therapie, ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; EQ-5D(-5L): Euro-QoL-5 Dimensions(-5 Level); HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; MW: Mittelwert; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; SD: Standardabweichung; SF36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala			

Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf der Studie TURQUOISE-II. Der G-BA bestimmte die peg-IFN/RBV Dual-Therapie als zVT für die Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose. Ein direkter Vergleich gegen die zVT ist anhand der Studie TURQUOISE-II nicht möglich. Daher werden hinsichtlich der Ansprechraten ergänzend Angaben aus der Literatur herangezogen.

Die unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose erreichten in der Studie TURQUOISE-II eine SVR₁₂-Rate von 94,6%. In der Literatur werden für HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose SVR-Raten von 13% - 31% angegeben. Das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens, insbesondere unter Beachtung der Non-Responder, ist als dramatisch einzustufen. Darüber hinaus ist eine kürzere Behandlungsdauer möglich. Während die IFN-freie Therapie OBV/PTV/r+DSV +RBV über 24 Wochen verabreicht wird, sollte die zVT peg-IFN/RBV Dual-Therapie über einen Zeitraum von 24 - 48 Wochen gegeben werden, wobei eine 24-wöchige Therapie nur bei Patienten mit einem frühen Ansprechen empfohlen wird. Aufgrund der durch die deutliche Therapieverkürzung möglichen Vermeidung bzw. Komplizierung von Nebenwirkungen und der Möglichkeit der IFN-freien Behandlung wird auch bei dem Endpunkt UE ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV abgeleitet.

Für die Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose wird aufgrund der hier präsentierten SVR₁₂- und UE-Daten ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet. Aufgrund eines fehlenden direkten Vergleichs wird die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.

8. Vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Mortalität

Auch von den 65 eingeschlossenen vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose verstarb keiner unter der 24-wöchigen Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV oder innerhalb der Nachbeobachtungsphase.

Für den Endpunkt Mortalität wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

SVR₁₂

Ein SVR₁₂ wurde von 95,4% der Patienten erreicht. Damit wurde auch in dieser Population das primäre Studienziel, der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit und der Überlegenheit einer Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber einer historischen SVR-Rate für die TVR+peg-IFN/RBV-Therapie (47%; 95%-KI [41%;54%]), erreicht. Bei Betrachtung der Nichtereignisraten (Anteil der Patienten, die 12 Wochen nach Ende der Therapie kein SVR erreichen konnten) zeigt sich, dass im Vergleich zur historischen SVR-Rate die Heilungsrate bezüglich der HCV-Infektion unter Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV um den Faktor 11,5 erhöht ist (4,6% vs. 53%). Dieser Effekt ist in seiner Größenordnung relativ zum Effekt der zVT als dramatisch zu sehen.

In der französischen CUPIC Studie waren 102 vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen, die über 48 Wochen mit TVR+peg-IFN (12 Wochen TVR) behandelt wurden. 34,3% der Patienten erreichten ein SVR₁₂ [30]. In einer retrospektiven amerikanischen Studie wurde die Triple-Therapie mit TVR oder BOC an unvorbehandelten und vorbehandelten HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (CTP-Score 5) oder dekomensierter Zirrhose (CTP-Score ≥ 6) untersucht. 58% der Patienten mit kompensierter Zirrhose hatten eine Infektion mit HCV-Genotyp-1a und 34% waren Null- oder Partial-Responder auf eine vorangegangene Therapie. 66% der Patienten mit kompensierter Zirrhose erhielten eine Therapie mit TVR. Die SVR₁₂-Rate in dieser Population betrug 54% [191]. In der Studie zeigten HCV-Genotyp-1a-Patienten ein schlechteres Ansprechen als HCV-Genotyp-1b-Patienten.

Die Ansprechrate von 95,4% liegt deutlich über den in der Literatur beschriebenen SVR-Raten und unter Beachtung der Nichtereignisraten im Vergleich zu einer historischen Rate zeigt sich hier ein dramatischer Effekt. Für den Endpunkt SVR₁₂ wird ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Bewertung der Lebensqualität erfolgt anhand der Fragebögen HCVPRO, EQ-5D (VAS Score und Health Index Score) und des SF36v2 (körperlicher und psychischer Summenscore) jeweils zum Ende der Behandlung sowie 12 Wochen nach Abschluss der Behandlung. Über die Fragebögen hinweg zeigten sich keine konsistenten Ergebnisse. Die Responderanalysen zeigen jedoch, dass sich für die Mehrheit der Patienten (60,0% bis 66,2%) keine Verschlechterung um die jeweilige MID ergeben hat.

Aufgrund der geringen Evidenz durch den fehlenden Vergleich gegen die zVT wird für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Zusatznutzen abgeleitet.

UE

Gesamtrate UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE

Mindestens ein UE wurde bei 90,8% der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV berichtet. Ein SUE hatten drei Patienten (4,6%) und nur ein Patient (1,5%) brach die Therapie aufgrund von UE ab.

UE von speziellem Interesse

Sieben Patienten (10,8%) berichteten Anämie-bedingte Ereignisse und Hautausschläge (Rash) traten bei 44,6% der Patienten auf. Schwere Hautreaktionen wurden dagegen bei keinem Patienten beobachtet. Bilirubin-bedingte Ereignisse hatten fünf Patienten (7,7%) und Leber-bezogene Ereignisse zwei Patienten (3,1%).

Hezode et al. berichten eine hohe SUE-Rate von 53,8%. Außerdem brachen 29,4% der Patienten die 48-wöchige Behandlung mit TVR+peg-IFN/RBV aufgrund von SUE ab. In 5,3% der Patienten wurden Hautausschläge (Rash) von Grad 3 berichtet und in 33,8% der

Patienten Anämie Grad 2 - 4 [30]. Bei der Betrachtung der UE wird in der Publikation nicht zwischen den Subgenotypen 1a und 1b unterschieden.

Aufgrund der Verkürzung der Therapiedauer (24 Wochen) im Vergleich zur zVT TVR+peg-IFN/RBV (48 Wochen), der Möglichkeit der IFN-freien Therapie und der damit verbundenen Vermeidung von Nebenwirkungen bzw. Komplizierung von Nebenwirkungen wird für den Endpunkt UE ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet.

Gesamtableitung Zusatznutzen

Tabelle 4-221 fasst die Ergebnisse der Studie TURQUOISE-II für vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose zusammen.

Tabelle 4-221: Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 8 (vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität	N	n (%)	
TURQUOISE-II	65	0 (0,0)	Zusatznutzen nicht belegt
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)	N	n (%)	
TURQUOISE-II	65	62 (95,4)	erheblich*
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen)	N	n (%)	
HCVPRO			Zusatznutzen nicht belegt
TURQUOISE-II	65	41 (63,1)	
EQ-5D-5L Health Index Score			
TURQUOISE-II	65	39 (60,0)	
SF-36v2 (körperlicher Summenscore)			
TURQUOISE-II	65	43 (66,2)	
SF-36v2 (mentaler Summenscore)			
TURQUOISE-II	65	42 (64,6)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	N	Veränderung MW (SD)	
EQ-5D VAS			Zusatznutzen nicht belegt
TURQUOISE-II (Ende der Behandlung)	65	-1,45 (15,469)	
TURQUOISE-II (Post-Behandlungswoche 12)	63	4,32 (14,622)	

Endpunktkategorie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt Studie			
UE	N	n (%)	
Gesamtrate UE TURQUOISE-II	65	59 (90,8)	beträchtlich**
SUE TURQUOISE-II	65	3 (4,6)	
Therapieabbrüche aufgrund UE TURQUOISE-II	65	1 (1,5)	
Anämie-bedingte Ereignisse TURQUOISE-II	65	7 (10,8)	
Hautausschläge (Rash) TURQUOISE-II	65	29 (44,6)	
Schwere Hautreaktionen TURQUOISE-II	65	0 (0,0)	
Bilirubin-bedingte Ereignisse TURQUOISE-II	65	5 (7,7)	
Leber-bezogene Ereignisse TURQUOISE-II	65	2 (3,1)	
* Unter Beachtung der angenommenen historischen Rate und der in der Literatur berichteten SVR-Raten, ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen in diesem Endpunkt.			
** Unter Beachtung der in der Literatur beschriebenen UE-Raten sowie der verkürzten Therapiedauer und der Möglichkeit der IFN-freien Therapie, ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen.			
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; EQ-5D(-5L): Euro-Qol-5 Dimensions(-5 Level); HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; MW: Mittelwert; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; SD: Standardabweichung; SF36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala			

Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf der Studie TURQUOISE-II. Als zVT wird analog zu der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose auch für die HCV-Genotyp-1a-Patienten die TVR-basierte Triple-Therapie gewählt. Ein direkter Vergleich gegen die zVT ist anhand der Studie TURQUOISE-II nicht möglich. Daher werden hinsichtlich der Ansprechraten ergänzend Angaben aus der Literatur herangezogen.

Für die vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose konnte in der Studie TURQUOISE-II eine SVR₁₂-Rate von 97,8% gezeigt werden. Bei Betrachtung der Nichtereignisraten ist das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens gegenüber der historischen Rate als dramatisch einzustufen. Auch in der Literatur beschriebenen SVR-Raten für die zVT (von 34,3% - 54%) lassen diesen Schluss zu. Darüber wird die Therapie verkürzt, da die zVT TVR+peg-IFN/RBV über insgesamt 48 Wochen verabreicht wird. Aufgrund der

durch die Therapieverkürzung relevanten Vermeidung bzw. Komplizierung von Nebenwirkungen und der Möglichkeit der IFN-freien Behandlung wird auch bei dem Endpunkt UE ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV abgeleitet.

Für die Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose wird aufgrund der hier präsentierten SVR₁₂- und UE-Daten ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT TVR+peg-IFN/RBV abgeleitet. Aufgrund eines fehlenden direkten Vergleichs wird die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.

Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, besondere Populationen

HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation

Die Immunsuppression, z. B. im Rahmen einer Lebertransplantation oder einer angeborenen oder erworbenen Hypogammaglobulinämie, ist mit einem aggressiveren Verlauf der Leberentzündung verbunden [192]. Allgemein sind die Fibrose-Raten bei Patienten nach einer Lebertransplantation im Vergleich zu Patienten vor einer Transplantation beschleunigt, was wiederum in einer Zirrhose, Verlust des Transplantats und der Erwägung einer Re-Transplantation resultieren kann [193]. Standardtherapie für diese Patienten ist die peg-IFN/RBV Dual-Therapie. In der Regel werden die Patienten für 48 Wochen behandelt. Ansprechraten auf eine Therapie mit peg-IFN/RBV bei HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation z. B. betragen zwischen 12,5% und 40% [194]. Ein Grund für diese schlechten Ansprechraten ist das verstärkte Auftreten von Nebenwirkungen, die zu einer deutlichen Reduktion oder Unterbrechung der Dosierung führen [193]. Es besteht daher ein dringender Bedarf an wirksamen sowie gut verträglichen Therapien für diese Patientenpopulation.

Die Ableitung des Zusatznutzens für die Patientengruppe nach Lebertransplantation erfolgt auf Basis der offenen, multizentrischen Phase II Studie CORAL-I. In der für die Nutzenbewertung relevanten Kohorte-1 (N=34) wurden erwachsene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp-1 nach HCV-bedingter Lebertransplantation eingeschlossen. OBV/PTV/r+DSV +RBV wurde für 24 Wochen gegeben. Ein direkter oder indirekter Vergleich gegen die zVT (peg-IFN/RBV Dual-Therapie) ist anhand der aktuellen Studienlage nicht möglich. Die Studie CORAL-I/Kohorte-1 kann dennoch für die Ableitung eines Zusatznutzen herangezogen werden, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und auch belegt ist [70, 163]. Nachfolgend werden die Ergebnisse der CORAL-I/Kohorte-1, mit publizierten Daten zur zVT (peg-IFN/RBV) bei HCV-Genotyp-1-Patienten nach Transplantation in Bezug gesetzt.

Mortalität

Während der 24-wöchigen Behandlungsphase mit OBV/PTV/r+DSV +RBV sowie innerhalb der 48-wöchigen Nachbehandlungszeit verstarb keiner der 34 Patienten der Studie CORAL-I/Kohorte-1.

Für den Endpunkt Mortalität wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

SVR₁₂

Unter den HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation erreichten 33 von 34 Patienten (97,1%) 12 Wochen nach Abschluss der Therapie Virusfreiheit. HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation, die mit der herkömmlichen Standardtherapie, der peg-IFN/RBV Dual-Therapie, behandelt wurden, zeigen Ansprechraten zwischen 8% - 43%: In einer Studie an Patienten nach einer Lebertransplantation mit einer erneuten HCV-Infektion erreichten z. B. 20 von 50 HCV-Genotyp-1-Patienten (40%), die mit peg-IFN/RBV behandelt wurden, ein SVR [195]. In einer Studie am Bologna Liver Transplant Center wiesen nach einer responsegesteuerten Therapie mit peg-IFN alfa 2b/RBV 14 von 53 Patienten (26%) ein SVR auf [196]. In der Studie von Picciotto et al. waren es unter der responsegesteuerten Therapie mit peg-IFN alfa 2b/RBV 10 von 53 Patienten (18,9%) [197]. In einer retrospektiven Analyse von Wells et al. [198] an Patienten nach einer Lebertransplantation, die erneut an einer HCV-Infektion erkrankten und für 48 bzw. 72 Wochen (Patienten mit langsamen Ansprechen) mit peg-IFN/RBV behandelt wurden, erreichten von den 65 HCV-Genotyp-1-Patienten 43% ein SVR [198]. In der retrospektiven Analyse von Toniutto et al. erreichte lediglich 1 von 12 mit peg-IFN/RBV behandelten Patienten (8%) ein SVR [199]. In einer weiteren retrospektiven Analyse wiesen 10 von den 42 (23%) mit peg-IFN/RBV behandelten HCV-Genotyp-1-Patienten ein SVR auf [200].

Die in der Studie CORAL-1/ Kohorte-1 beobachtete Ansprechraten von 97,1% stellt somit einen entscheidenden Vorteil für die schwer zu behandelnde Patientengruppe der HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation dar.

Für den Endpunkt SVR₁₂ wird aufgrund der hohen Ansprechraten von nahezu 100% und der dadurch deutlichen Überlegenheit der Therapie in Vergleich zu den in der Literatur berichteten SVR-Raten der zVT peg-IFN/RBV ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird im Rahmen dieses Dossiers nicht für HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation unter einer Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV berichtet.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

UE

UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE

Unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV trat bei HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation bei 97,1% der Patienten mindestens ein UE auf. Bei zwei Patienten (5,9%) wurde ein SUE berichtet und bei einem Patienten (2,9%) kam es zum Therapieabbruch aufgrund UE.

UE von speziellem Interesse

Bei 29,4% der HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation trat ein Anämie-bedingtes Ereignis auf, bei 38,2% der Patienten kam es zu Hautausschlägen (Rash). Schwere Hautreaktionen, Bilirubin-bedingte Ereignisse oder Leber-bezogene Ereignisse wurden bei keinem dieser Patienten beobachtet.

Die peg-IFN/RBV-basierte Dual-Therapie ist im Allgemeinen ein Regime, dass schlecht vertragen wird und bei vielen Patienten kontraindiziert ist [168]. In der Regel werden Patienten nach einer Lebertransplantation für 48 Wochen therapiert [194]. In der Studie von Lodato et al. brachen 45% der peg-IFN/RBV behandelten HCV-Genotyp-1-Patienten die Studie ab [196]. In der retrospektiven Analyse von Toniutto et al. brachen 7 von 12 Patienten (58%) die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab [199]. In der Studie von Lodato et al. wurde bei 64% der Patienten Anämie festgestellt [196]. Ähnliche Ergebnisse zeigte die retrospektive Analyse von Wells et al. [198]. Hier wiesen 62% der Patienten eine Anämie auf.

Aufgrund der besseren Verträglichkeit sowie der wesentlichen Verkürzung der Therapiedauer mit OBV/PTV/r+DSV +RBV auf 24 Wochen im Vergleich zur Therapie mit peg-IFN/RBV über 48 Wochen und der damit verbundenen Vermeidung von Nebenwirkungen bzw. Komplizierung von Nebenwirkungen wird für den Endpunkt UE ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet.

Gesamtableitung Zusatznutzen

In der Tabelle 4-222 werden die Ergebnisse für die Population der HCV-Genotyp-1-Patienten nach einer Lebertransplantation zusammengefasst.

Tabelle 4-222: Ausmaß des Zusatznutzens für die Fragestellung 9 (HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität	N	n (%)	
CORAL-I/Kohorte-1	34	0 (0,0)	Zusatznutzen nicht belegt
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)	N	n (%)	
CORAL-I/Kohorte-1	34	33 (97,1)	erheblich*
UE	N	n (%)	
Gesamtrate UE			beträchtlich**
CORAL-I/Kohorte-1	34	33 (97,1)	
SUE			
CORAL-I/Kohorte-1	34	2 (5,9)	

Endpunktkategorie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt Studie			
Therapieabbrüche aufgrund UE CORAL-I/Kohorte-1	34	1 (2,9)	
Anämie-bedingte Ereignisse CORAL-I/Kohorte-1	34	10 (29,4)	
Hautausschläge (Rash) CORAL-I/Kohorte-1	34	13 (38,2)	
Schwere Hautreaktionen CORAL-I/Kohorte-1	34	0 (0,0)	
Bilirubin-bedingte Ereignisse CORAL-I/Kohorte-1	34	0 (0,0)	
Leber-bezogene Ereignisse CORAL-I/Kohorte-1	34	0 (0,0)	
* Unter Beachtung der in der Literatur berichteten SVR-Raten, ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen in diesem Endpunkt. ** Unter Beachtung der in der Literatur beschriebenen UE-Raten sowie der verkürzten Therapiedauer und der Möglichkeit der IFN-freien Therapie, ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis			

Die Ableitung des Zusatznutzens für die Population der HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation basiert auf der offenen, multizentrischen Phase II Studie CORAL-I/Kohorte-I. Ein direkter oder indirekter Vergleich gegen die zVT (peg-IFN/RBV Dual-Therapie) ist anhand der aktuellen Studienlage nicht möglich, dennoch kann die Studie CORAL-I/Kohorte-1 aus den in Abschnitt 4.4.1 genannten Gründen für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Durch die deutlich höheren Heilungsraten hinsichtlich der HCV-Infektion, die verkürzte Therapiedauer (von 48 Wochen auf 24 Wochen) und die deutlich bessere Verträglichkeit zeigt sich ein entscheidender Vorteil von OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der zVT peg-IFN/RBV: Unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV wurde ein SVR₁₂ von 97,1% erreicht. Bei der Dual-Therapie werden bei HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation erheblich geringere Ansprechraten erreicht (8% - 43%). Gleichzeitig kommt es zu einer deutlich verbesserten Verträglichkeit der Kombinationstherapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV. So brach lediglich ein Patient (N=34) die Therapie aufgrund von UE ab. Die Dual-Therapie mit peg-IFN/RBV wird in allgemeinen deutlich schlechter vertragen, es werden Abbruchraten aufgrund eines UE von 45% - 58% beobachtet.

Zusammenfassend ist die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den hier dargestellten Endpunkten, SVR₁₂ sowie UE, der Dual-Therapie (peg-IFN/RBV) überlegen. Für die

Population der HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation ergibt sich somit auf Basis der Datenlage und in Anbetracht des Schweregrades v. a. bei einer fortgeschrittenen Erkrankung ein beträchtlicher Zusatznutzen, der aufgrund des einarmigen Studiendesigns als Anhaltspunkt eingestuft wird.

HCV-Genotyp-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion

Eine HIV-Ko-Infektion gilt als negativer Prädiktor einer HCV-Infektion. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei cHC-Patienten eine HCV-HIV-Ko-Infektion, vermutlich aufgrund der zellulären Immunsuppression, die Entwicklung einer Leberfibrose/Zirrhose beschleunigt [201]. Die Standardtherapie für HCV-Genotyp-1-HIV-Ko-Infizierte ist die peg-IFN/RBV Dual-Therapie. Therapiert wird in der Regel für 48 Wochen. Neben der Toxizität ist die größte Limitierung dieses Regimes die geringe HCV-Heilungsrate in HIV-ko-infizierten Personen [202]. HCV-HIV-Ko-Infizierte sind in Europa eine wichtige Patientenpopulation [175]. Es besteht daher ein dringender Bedarf an wirksamen, gut verträglichen Therapien für diese Patientenpopulation.

Die Ableitung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der HCV-HIV-Ko-Infizierten erfolgt auf Basis der offenen, multizentrischen Phase II/III Studie TURQUOISE-I. In die Studie wurden Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp-1 und HIV-Ko-Infektion eingeschlossen. Die Patienten erhielten eine Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV über einen Zeitraum von 12 Wochen (Arm A; N=31) oder einen Zeitraum von 24 Wochen (Arm B; N=32). Vom G-BA wurde für HCV-Genotyp-1-Ko-Infizierte die peg-IFN/RBV Dual-Therapie als zVT festgelegt. Ein direkter oder indirekter Vergleich gegen die zVT ist anhand der aktuellen Studienlage nicht möglich. Die Studie TURQUOISE-I kann dennoch für die Ableitung eines Zusatznutzen herangezogen werden, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und auch belegt ist [70, 163]. Nachfolgend werden die Ergebnisse der TURQUOISE-I Studie, mit publizierten Daten zur zVT (peg-IFN/RBV) in Bezug gesetzt.

Mortalität

HCV-Genotyp-1-Patienten mit einer HCV-HIV-Ko-Infektion werden analog zu den HCV-Genotyp-1-Patienten ohne HIV-Ko-Infektion für 12 bzw. 24 Wochen behandelt. In dieser mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelten Population trat in der 12-wöchigen bzw. 24-wöchigen Behandlungsphase sowie in der Nachbeobachtungsphase kein Todesfall auf.

Für den Endpunkt Mortalität wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

SVR₁₂

Bei den für 12 Wochen behandelten HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierten Patienten waren 29 von 31 Patienten (93,5%) 12 Wochen nach der Behandlung virusfrei; bei den für 24 Wochen behandelten Patienten waren es 29 von 32 Patienten (90,6%). Vom G-BA wurde für HCV-HIV-Ko-Infizierte die peg-IFN/RBV Dual-Therapie als zVT festgelegt. HCV-Genotyp-1-

HIV-ko-infizierte Patienten, die mit der Dual-Therapie behandelt werden, zeigen Ansprechraten zwischen 14% - 38,6%: In der randomisierten, doppelblinden, internationalen Studie PARADIGM z. B. erreichten von den 275 HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierte Patienten, die mit peg-IFN und 1.000 - 1.200 mg/Tag RBV behandelt wurden, 60 Patienten (22%) ein SVR [203]. In der randomisierten Studie APRICOT erreichten von den 176 für 48 Wochen mit peg-IFN/RBV behandelten HCV-Genotyp-1-Patienten 51 Patienten (29%) ein SVR [204]. Bei der prospektiven, randomisierten Studie ACTG A5071 waren es in dem peg-IFN/RBV- Arm von 51 HCV-Genotyp-1-Patienten 7 Patienten (14%) [205]. Bei der prospektiven empirischen Kohorten-Studie OPERA wurden 1.284 unvorbehandelte Patienten mit einer HCV-HIV-Ko-Infektion eingeschlossen, 574 dieser Patienten hatten eine HCV-Genotyp-1-Ko-Infektion. Von den HCV-Genotyp-1-ko-infizierten Patienten wiesen 27,4% ein SVR auf [206]. Bei der prospektiven, unkontrollierten, offenen Studie von Moreno et al. erreichten bei der ITT-Analyse 4 von 19 (21%) der mit HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierten Patienten ein SVR [207]. In der prospektiven Studie von Rivero-Juarez et al. wurden 150 unvorbehandelte HCV-Genotyp-1-Patienten mit einer HIV-Ko-Infektion eingeschlossen. 58 von diesen Patienten (38,6%) hatten ein SVR [208]. In der retrospektiven Kohorten-Studie von Lérias de Almeida et al. wurden Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Monoinfektion sowie Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-HIV-Ko-Infektion eingeschlossen. Von den 59 behandelten ko-infizierten Patienten wiesen 14 Patienten (23,7%) ein SVR auf (ITT) [209].

Die in der TURQUOISE-I Studie beobachteten Ansprechraten von 93,5% bzw. 90,6% stellen somit einen entscheidenden Vorteil für HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierte Patienten dar. Für den Endpunkt SVR₁₂ wird ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird im Rahmen dieses Dossiers nicht für HCV-Genotyp-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion unter einer Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV berichtet.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

UE

UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE

Bei 90,3% der HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierten Patienten trat bei der 12-wöchigen Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV mindestens ein UE auf, im Arm mit 24-wöchiger Behandlung erlitten 87,5% der Patienten mindestens ein UE. In keinem der beiden Behandlungsarme traten SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE auf.

UE von speziellem Interesse

Bei 12,9% der HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierten Patienten trat unter der 12-wöchigen Behandlung ein Anämie-bedingtes Ereignis auf. Unter der 24-wöchigen Behandlung trat bei 9,4% der Patienten ein Anämie-bedingtes Ereignis auf. Hautausschläge (Rash) hatten 29,0% der Patienten im 12-wöchigen Behandlungsarm und 21,9% im 24-wöchigen Behandlungsarm. Bei 22,6% der HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierten Patienten unter der 12-wöchigen

Behandlung kam es zu mindestens einem Bilirubin-bedingtem Ereignis, unter der 24-wöchigen Behandlung trat bei zwei Patienten (6,3%) Bilirubin-bedingte Ereignisse auf. Bei keinem der HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierten Patienten wurden schwere Hautreaktionen oder Leber-bezogene Ereignisse beobachtet.

Bei einer Behandlung unter peg-IFN/RBV kommt es beispielweise zu folgenden Raten: In der randomisierten, doppelblinden, internationalen Studie PARADIGM trat bei 96% der HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierte Patienten, die mit peg-IFN und 1.000 - 1.200 mg/Tag RBV behandelte wurden, mindestens ein UE auf. 17% der Patienten wiesen mindestens ein SUE auf. Die Therapie brachen 12% aufgrund der Nebenwirkungen von peg-IFN alfa 2a ab und 12% aufgrund der Nebenwirkungen von RBV. Anämie trat bei 32% der Patienten auf [203].

Aufgrund der besseren Verträglichkeit sowie der wesentlichen Verkürzung der Therapiedauer mit OBV/PTV/r+DSV +RBV auf 12 bzw. 24 Wochen im Vergleich zur Therapie mit peg-IFN/RBV mit 48 Wochen und der damit verbundenen Vermeidung von Nebenwirkungen bzw. Komplizierung von Nebenwirkungen wird für den Endpunkt UE ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet.

Gesamtableitung Zusatznutzen

In der Tabelle 4-223 werden die Ergebnisse für die Population der Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-HIV-Ko-Infektion zusammengefasst.

Tabelle 4-223: Ausmaß des Zusatznutzens für die Fragestellung 10 (HCV-Genotyp-1-Patienten mit HIV-Ko-Infektion)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität	N	n (%)	
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	0 (0,0)	Zusatznutzen nicht belegt
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	0 (0,0)	Zusatznutzen nicht belegt
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)	N	n (%)	
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	29 (93,5)	erheblich*
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	29 (90,6)	erheblich*
UE	N	n (%)	
Gesamtrate UE			beträchtlich**
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	28 (90,3)	
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	28 (87,5)	
SUE			
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	0 (0,0)	
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	0 (0,0)	

Endpunktkategorie	OBV/PTV/r+DSV +RBV		Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt Studie			
Therapieabbrüche aufgrund UE			
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	0 (0,0)	
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	0 (0,0)	
Anämie-bedingte Ereignisse			
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	4 (12,9)	
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	3 (9,4)	
Hautausschläge (Rash)			
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	9 (29,0)	
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	7 (21,9)	
Schwere Hautreaktionen			
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	0 (0,0)	
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	0 (0,0)	
Bilirubin-bedingte Ereignisse			
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	7 (22,6)	
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	2 (6,3)	
Leber-bezogene Ereignisse			
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	0 (0,0)	
TURQUOISE-I (24 Wochen)	32	0 (0,0)	
* Unter Beachtung der in der Literatur berichteten SVR-Raten, ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen in diesem Endpunkt.			
** Unter Beachtung der in der Literatur beschriebenen UE-Raten sowie der verkürzten Therapiedauer und der Möglichkeit der IFN-freien Therapie, ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen.			
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis			

Die Ableitung des Zusatznutzens für die Population der HCV-Genotyp-1-HIV-Ko-Infizierten basiert auf der offenen, multizentrischen Phase II/III Studie TURQUOISE-I. Der G-BA legte als zVT für HCV-HIV-ko-infizierte Patienten die peg-IFN/RBV Dual-Therapie als zVT fest. Ein direkter oder indirekter Vergleich gegen die zVT ist anhand der aktuellen Studienlage nicht möglich, dennoch kann die Studie TURQUOISE-I aus den in Abschnitt 4.4.1 erläuterten Gründen für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Die in diesem Dossier dargestellte Therapie OBV/PTV/r+DSV +RBV und die zVT peg-IFN/RBV unterscheiden sich deutlich hinsichtlich ihrer Behandlungsdauer, Heilungsrate sowie Verträglichkeit. Bei der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV kommt es zu einer Verkürzung der Therapie von 48 Wochen auf 12 bzw. 24 Wochen. Unter der 12-wöchigen Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV wurde ein SVR₁₂ von 93,5% erreicht, unter der 24-wöchigen Behandlung ein SVR₁₂ von 90,6%. Im Vergleich dazu werden unter einer

Therapie mit peg-IFN/RBV dauerhafte Ansprechraten zwischen 14% und 38,6% erreicht. Neben diesen schlechten Ansprechraten ist die Toxizität der peg-IFN/RBV Dual-Therapie ein weiterer limitierender Faktor. Die IFN-freie Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV wird deutlich besser vertragen, es trat z. B. kein SUE auf, auch kam es zu keinem Therapieabbruch aufgrund von UE.

Zusammenfassend ist die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV bei den hier dargestellten Endpunkten, SVR₁₂ sowie UE, der Dual-Therapie (peg-IFN/RBV) überlegen. Somit ergibt sich für die Population der HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierten Patienten aufgrund des Studiendesigns ein beträchtlicher Zusatznutzen, der aufgrund des fehlenden direkten Vergleichs als Anhaltspunkt eingestuft 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 4-224: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	erheblich
vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	erheblich
unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose	erheblich
vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose	erheblich
unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	beträchtlich
vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	beträchtlich
unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	beträchtlich
vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	beträchtlich
HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	beträchtlich
HCV-GT-1-Patienten mit HIV-Ko-Infektion	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Das umfangreiche Studienprogramm, das zur Zulassung von OBV/PTV/r und DSV eingereicht wurde, umfasst sieben RCT und zwei einarmige Studien. Alle Behandlungsarme dieser Studien enthielten das zu bewertende Arzneimittel – eine Kontrollgruppe ohne das zu bewertende Arzneimittel ist nicht vorhanden. Die ausschließlich orale, IFN-freie Therapie erhielt die Zulassung auf Basis dieser Studien in einem beschleunigten Zulassungsverfahren.

Somit enthält keine der zulassungsbegründenden Studien einen direkten Vergleich zur zVT, noch erlaubt eine dieser Studien einen adjustierten indirekten Vergleich zur zVT. Aus diesem Grund hat AbbVie beschlossen, zusätzliche Evidenz zu generieren und initiierte zwei direkt vergleichenden Studien zur TVR-basierten Triple-Therapie. Entsprechend der Zulassung zu TVR wurden in diese Studien Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion eingeschlossen; unvorbehandelte Patienten in die Studie MALACHITE-I und vorbehandelte in die Studie MALACHITE-II. Beide Studien beschränkten sich auf Patienten ohne Zirrhose.

Diese direkt vergleichenden Studien decken jedoch nur einen Teil des Anwendungsgebietes von OBV/PTV/r und DSV ab. Für die übrigen betrachteten Fragestellungen (Patienten mit kompensierter Zirrhose, besondere Patientenpopulationen) liegen keine vergleichenden Studien vor. Im vorliegenden Nutzendossier werden aus den Zulassungsstudien jeweils die Ergebnisse der Behandlungsarme dargestellt, in denen das zu bewertende Arzneimittel gemäß Zulassung verabreicht wurde (in Kombination mit RBV bzw. ohne RBV, 12-wöchige bzw. 24-wöchige Therapiedauer). Diese Evidenz stellt die beste verfügbare Evidenz dar und ist vor dem Hintergrund der letzten Bewertungen von Arzneimitteln im Indikationsgebiet als geeignet anzusehen, einen Zusatznutzen gegenüber einer IFN-haltigen Therapie anhand von „historischen Raten“ abzuleiten. Insbesondere der standardisiert erfasste Endpunkt SVR und die durch zahlreiche Studien gut und stabil dokumentierten SVR-Raten für die jeweiligen

relevanten Teilpopulationen erlauben valide Vergleiche auch ohne Adjustierung, insbesondere dann, wenn die im zulassungskonformen Behandlungsarm beobachteten Effekte als dramatisch einzustufen sind – alle in den Studien beobachteten SVR-Raten sind nahe 100%. Die vom G-BA in den Beschlüssen zu SOF und SMV beschriebene Ausnahmekonstellation IFN-freier Behandlungsregime zur Eradikation des HCV bei gleichzeitiger Reduktion der Therapiedauer rechtfertigt die Berücksichtigung von nicht adjustierten indirekten Vergleichen bzw. einarmigen Studien [70, 163].

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag 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 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten

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

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

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

Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-225: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle
MALACHITE-I	Studienprotokoll [210]
	Statistischer Analyseplan [211]
	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [99], ICTRP [101], EU-CTR [100]
	Baseline-Werte und Datentabellen [212]

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

Studie	Quelle
MALACHITE-II	Studienprotokoll [213]
	Statistischer Analyseplan [214]
	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [102], ICTRP [104], EU-CTR [103]
	Baseline-Werte und Datentabellen [178]
PEARL-III	Studienbericht [149]
	Studienprotokoll [215]
	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [131], ICTRP [133], EU-CTR [132]
	Studienpublikation: [118]
	Zusatzauswertungen [216]
PEARL-II	Studienbericht [150]
	Studienprotokoll [217]
	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [128], ICTRP [130], EU-CTR [129]
	Studienpublikation: [117]
	Zusatzauswertungen [218]
PEARL-IV	Studienbericht [151]
	Studienprotokoll [219]
	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [134], ICTRP [136], EU-CTR [135]
	Studienpublikation: [118]
SAPPHIRE-I	Studienbericht [152]
	Studienprotokoll [220]
	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [120], ICTRP [122], EU-CTR [121], PharmNet-Bund [123]
	Studienpublikation: [115]
	Zusatzauswertungen [221]

Studie	Quelle
SAPPHIRE-II	Studienbericht [153]
	Studienprotokoll [222]
	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [124], ICTRP [126], EU-CTR [125], PharmNet-Bund [127]
	Studienpublikation: [116]
	Zusatzauswertungen [223]
TURQUOISE-II	Studienbericht [154]
	Studienprotokoll [224]
	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [137], ICTRP [139], EU-CTR [138], PharmNet-Bund [140]
	Studienpublikation: [119]
	Zusatzauswertungen [225]
CORAL-I	Updated Interim Report [155]
	Studienprotokoll [226]
	Statistischer Analyseplan [227]
	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [141], ICTRP [143], EU-CTR [142], PharmNet-Bund [144]
	Zusatzauswertungen [228]
TURQUOISE-I	Updated Interim Report [156]
	Studienprotokoll [229]
	Statistischer Analyseplan [230]
	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [145], ICTRP [146]
	Zusatzauswertungen [231]
M14-103	Studienbericht [157]
	Studienprotokoll [232]
	Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [147], ICTRP [148]

4.7 Referenzliste

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

- [1] AbbVie Ltd. Fachinformation Exviera® 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir). Stand: Januar 2015.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-118. ABT-450/r/ABT-267 & ABT-333 zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Genotyp 1). 2014.
- [3] Sarrazin C, Berg T, Cornberg M, Dollinger M, Ferenci P, Hinrichsen H, et al. Expertenempfehlung zur Triple-Therapie der HCV-Infektion mit Boceprevir und Telaprevir. *Z Gastroenterol.* 2012;50(1):57-72.
- [4] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 133: Management of hepatitis C - A national clinical guideline. 2013. Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf>. [Zugriffsdatum: 30.10.2013].
- [5] Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011;54(4):1433-44.
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Telaprevir. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 19.08.2014].
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Boceprevir. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 19.08.2014].
- [8] Stahmeyer JT, Rossol S, Bert F, Abdelfattah M, Krauth C. [Costs of a guideline-based treatment of patients with chronic hepatitis C in Germany]. *Z Gastroenterol.* 2014;52(9):1041-9.
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf. [Zugriffsdatum: 03.12.2014].
- [10] 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;364(25):2405-16.
- [11] Legrand-Abravanel F, Colson P, Leguillou-Guillemette H, Alric L, Ravaux I, Lunel-Fabiani F, et al. Influence of the HCV subtype on the virological response to pegylated interferon and ribavirin therapy. *J Med Virol.* 2009;81(12):2029-35.
- [12] Roche Pharma AG. Fachinformation Copegus® 200 mg, 400 mg Filmtabletten (Ribavirin). Stand: April 2014.
- [13] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347(13):975-82.
- [14] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin

- for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):958-65.
- [15] 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*. 2011;364(13):1195-206.
- [16] 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;461(7262):399-401.
- [17] Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1338-45, 45 e1-7.
- [18] Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*. 2009;41(10):1100-4.
- [19] Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 2009;41(10):1105-9.
- [20] Heim MH. Innate immunity and HCV. *J Hepatol*. 2013;58(3):564-74.
- [21] De Nicola S, Aghemo A, Rumi MG, Galmozzi E, Valenti L, Soffredini R, et al. Interleukin 28B polymorphism predicts pegylated interferon plus ribavirin treatment outcome in chronic hepatitis C genotype 4. *Hepatology*. 2012;55(2):336-42.
- [22] 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.
- [23] Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Rajender Reddy K, Marcellin P, Diago M, Craxi A, et al. Optimized threshold for serum HCV RNA to predict treatment outcomes in hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a/ribavirin. *J Viral Hepat*. 2012;19(11):766-74.
- [24] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93.
- [25] Alberti A, Benvegnu L. Management of hepatitis C. *J Hepatol*. 2003;38 Suppl 1:S104-18.
- [26] Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*. 1999;29(4):1215-9.
- [27] Tillmann HL, McHutchison J. Hepatitis C. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP. Zakim und Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease. 5. Auflage. 2006.
- [28] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-74.
- [29] Nahon P, Ganne-Carrie N, Degos F, Nahon K, Paries J, Grando V, et al. Serum albumin and platelet count but not portal pressure are predictive of death in patients with Child-Pugh A hepatitis C virus-related cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29(4):347-52.
- [30] Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014;147(1):132-42 e4.

- [31] Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol.* 2005;43(3):434-41.
- [32] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden – Version 4.1 2013. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
- [33] 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.
- [34] Manns MP, von Hahn T. Novel therapies for hepatitis C - one pill fits all? *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(8):595-610.
- [35] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61(2):373-95.
- [36] European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C (Draft). 2011. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf. [Zugriffsdatum: 12.08.2014].
- [37] Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct- Acting Antiviral Drugs for Treatment (Draft Guidance). 2013. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM225333.pdf>. [Zugriffsdatum: 12.08.2014].
- [38] 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;139(5):1593-601.
- [39] Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, Pouteau M, Castelnau C, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med.* 1997;127(10):875-81.
- [40] Veldt BJ, Saracco G, Boyer N, Camma C, Bellobuono A, Hopf U, et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. *Gut.* 2004;53(10):1504-8.
- [41] Formann E, Steindl-Munda P, Hofer H, Jessner W, Bergholz U, Gurguta C, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(4):507-11.
- [42] Chavalitdhamrong D, Tanwandee T. Long-term outcomes of chronic hepatitis C patients with sustained virological response at 6 months after the end of treatment. *World J Gastroenterol.* 2006;12(34):5532-5.
- [43] 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;13(5):311-5.
- [44] 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.

- [45] Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med.* 2013;158(5 Pt 1):329-37.
- [46] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA.* 2012;308(24):2584-93.
- [47] Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med.* 2007;147(10):677-84.
- [48] Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of Sustained Virological Responders With Histologically Advanced Chronic Hepatitis C. *Hepatology.* 2010;52(3):833-44.
- [49] Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(3):280-8, 8 e1.
- [50] Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S, Bhattacharyya D, Bramley P, Delahooke TE, et al. Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. *Hepatology.* 2011;54(5):1547-58.
- [51] McCombs J, Matsuda T, Tonnu-Mihara I, Saab S, Hines P, L'Italien G, et al. The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. *JAMA Intern Med.* 2014;174(2):204-12.
- [52] Dieperink E, Pocha C, Thurs P, Knott A, Colton S, Ho SB. All-cause mortality and liver-related outcomes following successful antiviral treatment for chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 2014;59(4):872-80.
- [53] Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis.* 2011;52(7):889-900.
- [54] Wiese M, Fischer J, Lobermann M, Gobel U, Grungreiff K, Guthoff W, et al. Evaluation of liver disease progression in the German hepatitis C virus (1b)-contaminated anti-D cohort at 35 years after infection. *Hepatology.* 2014;59(1):49-57.
- [55] Maruoka D, Imazeki F, Arai M, Kanda T, Fujiwara K, Yokosuka O. Long-term cohort study of chronic hepatitis C according to interferon efficacy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(2):291-9.
- [56] Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Cazals-Hatem D, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2008;135(3):821-9.
- [57] Schvarcz R, Glaumann H, Reichard O, Weiland O. Histological and virological long-term outcome in patients treated with interferon-alpha2b and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 1999;6(3):237-42.
- [58] 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;45(3):579-87.
- [59] John-Baptiste AA, Tomlinson G, Hsu PC, Krajden M, Heathcote EJ, Laporte A, et al. Sustained responders have better quality of life and productivity compared with

- treatment failures long after antiviral therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(10):2439-48.
- [60] Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology*. 2005;41(4):790-800.
- [61] Arora S, O'Brien C, Zeuzem S, Shiffman ML, Diago M, Tran A, et al. Treatment of chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransferase levels with the combination of peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin: impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(2):406-12.
- [62] Bonkovsky HL, Snow KK, Malet PF, Back-Madruga C, Fontana RJ, Sterling RK, et al. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *J Hepatol*. 2007;46(3):420-31.
- [63] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 227 Wahlbasierte Conjoint-Analyse – Pilotprojekt zur Identifikation, Gewichtung und Priorisierung multipler Attribute in der Indikation Hepatis C. 2014.
- [64] Kauf TL, Mohamed AF, Hauber AB, Fetzner D, Ahmad A. Patients' willingness to accept the risks and benefits of new treatments for chronic hepatitis C virus infection. *Patient*. 2012;5(4):265-78.
- [65] Fraenkel L, Chodkowski D, Lim J, Garcia-Tsao G. Patients' preferences for treatment of hepatitis C. *Med Decis Making*. 2010;30(1):45-57.
- [66] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1902/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_ZD.pdf. [Zugriffsdatum: 19.08.2014].
- [67] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Telaprevir. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1949/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_ZD.pdf. [Zugriffsdatum: 19.08.2014].
- [68] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Schriftliche Stellungnahme von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Sofosbuvir. 2014. Verfügbar unter: <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Sofosbuvir/Sofosbuvir.pdf>. [Zugriffsdatum: 19.08.2014].
- [69] Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM). Schriftliche Stellungnahme von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Sofosbuvir. 2014. Verfügbar unter: http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/themen/Stellungnahmen/140521_Sofosbuvir_STN%20DGVS_DGIM_final_TB.pdf.
- [70] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Sofosbuvir. 2014. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268->

2899/2014-07-17 AM-RL-XII Sofobuvir 2014-02-01-D-091 TrG.pdf.

[Zugriffsdatum: 19.08.2014].

- [71] Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR, et al. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1450-5 e2.
- [72] 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;51(4):1122-6.
- [73] 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;39(1):106-11.
- [74] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Sovaldi® 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand: April 2014.
- [75] Janssen Cilag International NV. Fachinformation Olysio® 150 mg Hartkapseln (Simeprevir). Stand: Juni 2014.
- [76] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Daklinza® 30 mg, 60 mg Filmtabletten (Daclatasvir). Stand: August 2014.
- [77] Zeuzem S, Mensa FJ. Concordance between sustained virologic response week 12 (SVR12) and SVR24 in genotype 1 hepatitis C virus patients receiving interferon-free treatment in the SOUND-C2 study. *Hepatology*. 2013;58(4):1516.
- [78] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Sofosbuvir (Sovaldi®). 2014. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-442/Modul4A.pdf>. [Zugriffsdatum: 15.08.2014].
- [79] Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW, Jr., Ratzliff V, Ding X, et al. Concordance of Sustained Virologic Response 4, 12, and 24 Weeks Post-Treatment With Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 2014.
- [80] Poordad F, Agarwal K, Younes Z, Cohen D, Xie W, Podsadecki T. Low Relapse Rate Leads to High Concordance of Sustained Virologic Response (SVR) at 12 Weeks with SVR at 24 Weeks After Treatment With ABT-450/Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Plus Ribavirin in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in the AVIATOR Study. *Clin Infect Dis*. 2014.
- [81] AbbVie Ltd. Fachinformation Viekirax® 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir). Stand: Januar 2015.
- [82] Martin LM, Sheridan MJ, Younossi ZM. The impact of liver disease on health-related quality of life: a review of the literature. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002;4(1):79-83.
- [83] Younossi Z, Kallman J, Kincaid J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology*. 2007;45(3):806-16.
- [84] Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaeys G, Neri S, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol*. 2012;57(6):1379-90.
- [85] Zickmund S, Ho EY, Masuda M, Ippolito L, LaBrecque DR. "They treated me like a leper". Stigmatization and the quality of life of patients with hepatitis C. *J Gen Intern Med*. 2003;18(10):835-44.
- [86] Ellert U, Kurth B-M, Robert Koch-Institut (RKI). Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. 2004. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz; 47: 1027-

1032. Verfügbar unter:
<http://edoc.rki.de/oa/articles/re4asSw8UdC2U/PDF/24IQWIOz1E.pdf>.
 [Zugriffsdatum: 02.10.2014].
- [87] Maruish ME. User's Manual for the SF-36v2 Health Survey (dritte Ausgabe). Lincoln, (RI) Quality Metric Incorporated. 2011.
- [88] Oemar M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. 2013. Verfügbar unter:
http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/User_Guide_EQ-5D-5L_v2.0_October_2013.pdf. [Zugriffsdatum: 02.10.2014].
- [89] Schäfer A, Wittchen HU, Backmund M, Soyka M, Golz J, Siegert J, et al. Psychopathological changes and quality of life in hepatitis C virus-infected, opioid-dependent patients during maintenance therapy. *Addiction*. 2009;104(4):630-40.
- [90] Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC, Investigators UKMHCT. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2006;10(21):1-113, iii.
- [91] Anderson RT, Baran RW, Dietz B, Kallwitz E, Erickson P, Revicki DA. Development and initial psychometric evaluation of the hepatitis C virus-patient-reported outcomes (HCV-PRO) instrument. *Qual Life Res*. 2014;23(2):561-70.
- [92] Anderson RT, Baran RW, Xie W, Liu Y, Dietz B, Gooch KL. Validation and Psychometric Evaluation of the German-Translated Hepatitis C Virus Patient Reported Outcomes (HCV-PRO) Health and Wellbeing Instrument in German HCV-Infected Patients Treated with Direct Acting Antivirals (DAAS) with or Without Ribavirin (RBV). *Value in Health*. 2013;16(7):A363.
- [93] Anderson RT, Baran RW, Erickson P, Revicki DA, Dietz B, Gooch K. 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*. 2013.
- [94] Szeinbach SL, Baran RW, Dietz B, Gazzoula Rocca L, Littlefield D, Yawn BP. Development and validation of the chronic hepatitis C virus treatment satisfaction (HCVTSat) instrument. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(5):573-82.
- [95] Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993;4(5):353-65.
- [96] Reilly MA. Reilly Associates: WPAI General Information. 2002 [updated: 04.02.2013]. Verfügbar unter: http://www.reillyassociates.net/WPAI_General.html. [Zugriffsdatum: 04.02.2013].
- [97] Reilly MA. Reilly Associates: WPAI Scoring. 2002 [Verfügbar unter: http://www.reillyassociates.net/WPAI_Scoring.html].
- [98] European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 6 (R1); Guideline for Good Clinical Practice - Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). 2002. Verfügbar unter:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf. [Zugriffsdatum: 12.01.2015].
- [99] Clinicaltrials.gov. NCT01854697 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) in People With Hepatitis C Virus Infection Who Have Not Had Treatment Before (MALACHITE 1). 2014.

- [100] EU Clinical Trial Register. 2012-003754-84 - A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with and without Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated Interferon α -2a and Ribavirin in Treatment-Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection (MALACHITE I). 2014.
- [101] WHO ICTRP Search Portal. EUCTR2012-003754-84-HU - A randomized, open-labeled study to evaluate the efficacy and safety of three experimental drugs (ABT-450, ABT-267 and ABT-333) compared with Telaprevir (a licenced product) in people with hepatitis C virus (HCV) who have not had treatment before. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. 2014.
- [102] Clinicaltrials.gov. NCT01854528 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Experimental Drugs Compared With Telaprevir (a Licensed Product) for Treatment of Chronic Hepatitis C Infection in Treatment-experienced Adults. 2014.
- [103] EU Clinical Trial Register. 2012-003738-18 - A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated Interferon α -2a and Ribavirin in Treatment-Experienced Adults with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection (MALACHITE II). 2014.
- [104] WHO ICTRP Search Portal. EUCTR2012-003738-18-HU - A randomized, open-labeled study to evaluate the efficacy and safety of three experimental drugs (ABT-450, ABT-267 and ABT-333) compared with Telaprevir (a licenced product) in people with hepatitis C virus (HCV) who have previously tried and failed other treatments. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. 2014.
- [105] Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl.* 2013;56(5-6):707-15.
- [106] Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Böker K, Lutz T, Racky S, et al. Epidemiologie der chronifizierten Hepatitis C in Deutschland - Eine Analyse von 10.326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Z Gastroenterol.* 2008;46(1):34-44.
- [107] Robert Koch-Institut (RKI). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2013. Datenstand 1. März 2014. 2014. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2013.pdf?blob=publicationFile. [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [108] Hüppe D, Mauss S, Zehnter E, Böker K, Schober A, Moog G, et al. Querschnittsanalyse zum Einsatz des IL28B-Polymorphismus im Praxisalltag bei Hepatitis C Patienten, die mit PEGINTERFERON ALFA-2A/RIBAVIRIN (PEG/RBV) behandelt wurden. *Z Gastroenterol.* 2011;49, :345.
- [109] Kallwitz ER, Layden-Almer J, Dhamija M, Berkes J, Guzman G, Lepe R, et al. Ethnicity and body mass index are associated with hepatitis C presentation and progression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(1):72-8.
- [110] Lagging M, Romero AI, Westin J, Norkrans G, Dhillon AP, Pawlotsky JM, et al. IP-10 predicts viral response and therapeutic outcome in difficult-to-treat patients with HCV genotype 1 infection. *Hepatology.* 2006;44(6):1617-25.

- [111] Goossens N, Negro F. The impact of obesity and metabolic syndrome on chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis.* 2014;18(1):147-56.
- [112] Fattovich G, Covoio L, Pasino M, Perini E, Rossi L, Brocco G, et al. The homeostasis model assessment of the insulin resistance score is not predictive of a sustained virological response in chronic hepatitis C patients. *Liver Int.* 2010;31(1):66-74.
- [113] Kiran Z, Zuberi BF, Anis D, Qadeer R, Hassan K, Afsar S. Insulin resistance in non-diabetic patients of chronic Hepatitis C. *Pak J Med Sci.* 2013;29(1):201-4.
- [114] Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, et al. Clearance of HCV by Combination Therapy of Pegylated Interferon alpha-2a and Ribavirin Improves Insulin Resistance. *Gut Liver.* 2009;3(2):108-15.
- [115] Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1594-603.
- [116] Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1604-14.
- [117] Andreone P, Colombo MG, Enejsa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. *Gastroenterology.* 2014;147(2):359-65.
- [118] Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014;370(21):1983-92.
- [119] Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370(21):1973-82.
- [120] Clinicaltrials.gov. NCT01716585 - A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. 2014.
- [121] EU Clinical Trial Register. 2012-002019-25 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-I). 2014.
- [122] WHO ICTRP Search Portal. NCT01716585 - A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. 2014.
- [123] PharmNet.Bund. 2012-002019-25 - 4038741 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-I). 2014.
- [124] Clinicaltrials.gov. NCT01715415 - Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Treatment Experienced Adults. 2014.
- [125] EU Clinical Trial Register. 2012-002035-29 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co administered with Ribavirin (RBV) in Treatment- Experienced Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-II). 2014.

- [126] WHO ICTRP Search Portal. NCT01715415 - Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Treatment Experienced Adults. 2014.
- [127] PharmNet.Bund. 2012-002035-29 - 4038633 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Experienced Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-II). 2014.
- [128] Clinicaltrials.gov. NCT01674725 - A Study to Evaluate the Safety and Effect of the Experimental Drugs ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 in People With Chronic Hepatitis C (PEARL-II). 2014.
- [129] EU Clinical Trial Register. 2011-005740-95 - A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-II) 2014.
- [130] WHO ICTRP Search Portal. EUCTR2011-005740-95-SE - A study to evaluate the safety and effect of three experimental drugs ABT-450, ABT-267, and ABT-333 in people with HCV. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. 2014.
- [131] Clinicaltrials.gov. NCT01767116 - A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection (PEARL-III). 2014.
- [132] EU Clinical Trial Register. 2012-003687-52 - A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT 450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-III). 2014.
- [133] WHO ICTRP Search Portal. NCT01767116 - A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection PEARL-III. 2014.
- [134] Clinicaltrials.gov. NCT01833533 - A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1a Infection (PEARL-IV). 2014.
- [135] EU Clinical Trial Register. 2012-005522-29 - A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-IV). 2014.
- [136] WHO ICTRP Search Portal. NCT01833533 - A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1a Infection PEARL-IV. 2014.
- [137] Clinicaltrials.gov. NCT01704755 - A Study to Evaluate the Safety and Effect of ABT-450, Ritonavir and ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-infected Adults With Compensated Cirrhosis (TURQUOISE-II). 2014.
- [138] EU Clinical Trial Register. 2012-003088-23 - A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II). 2014.
- [139] WHO ICTRP Search Portal. NCT01704755 - A Study to Evaluate the Safety and Effect of ABT-450, Ritonavir and ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333

- Coadministered With Ribavirin (RBV) in Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-infected Adults With Compensated Cirrhosis TURQUOISE-II. 2014.
- [140] PharmNet.Bund. 2012-003088-23 - 4038618 - A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II). 2014.
- [141] Clinicaltrials.gov. NCT01782495 - A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adult Liver Transplant Recipients. 2014.
- [142] EU Clinical Trial Register. 2012-004792-39 - Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipients with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. 2014.
- [143] WHO ICTRP Search Portal. NCT01782495 - A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adult Liver Transplant Recipients. 2014.
- [144] PharmNet.Bund. 2012-004792-39 - 4039595 - Open-label, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipients with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. 2014.
- [145] Clinicaltrials.gov. NCT01939197 - A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Coinfection (TURQUOISE-I). 2014.
- [146] WHO ICTRP Search Portal. NCT01939197 - A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Coinfection TURQUOISE-I. 2014.
- [147] Clinicaltrials.gov. NCT01911845 - An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 HCV Infection Taking Methadone or Buprenorphine. 2014.
- [148] WHO ICTRP Search Portal. NCT01911845 - An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 HCV Infection Taking Methadone or Buprenorphine. 2014.
- [149] AbbVie Inc. Clinical Study Report (Primary Analysis): A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-III). 2014. Dokumentnr.: R&D/13/355.
- [150] AbbVie Inc. Clinical Study Report (Primary Analysis): A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-II). 2014. Dokumentnr.: R&D/13/358.
- [151] AbbVie Inc. Clinical Study Report (Primary Analysis): A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without

- Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-IV). 2014. Dokumentnr.: R&D/13/356.
- [152] AbbVie Inc. Clinical Study Report (Primary Analysis): A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-I). 2014. Dokumentnr.: R&D/13/353.
- [153] AbbVie Inc. Clinical Study Report (Primary Analysis): A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Experienced Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-II). 2014. Dokumentnr.: R&D/13/354.
- [154] AbbVie Inc. Clinical Study Report (Primary Analysis): A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II). 2014. Dokumentnr.: R&D/13/359.
- [155] AbbVie Inc. Updated Interim Report: Open-label, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipients with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. 2014. Dokumentnr.: R&D/14/0698.
- [156] AbbVie Inc. Updated Interim Report: A Randomized, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Coinfection (TURQUOISE-I). 2014. Dokumentnr.: R&D/14/0935.
- [157] AbbVie Inc. Clinical Study Report: An Open-label, Single-Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Combination of ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection taking Methadone or Buprenorphine. 2014. Dokumentnr.: R&D/13/360.
- [158] Robert Koch-Institut (RKI). RKI - Ratgeber für Ärzte - Hepatitis C. 2014 [updated: 03.04.2014]. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html. [Zugriffsdatum: 03.04.2014].
- [159] World Health Organization (WHO). Global Alert and Response (GAR): Hepatitis C. 2014 [Verfügbar unter: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index2.html#HCV>].
- [160] Wedemeyer H, Hardtke S, Cornberg M. Therapie der Hepatitis C - Aktuelle Standards und zukünftige Entwicklungen. *Chemother J*. 2012(1):1-7.
- [161] Strasser S.I., Agarwal K., Diago M., Bakulin I., Gaeta G. B., Stoehr A., et al. SAPPHIRE-II Subgroup Analysis: ABT-450/r/Ombitasvir (ABT-267), Dasabuvir (ABT-333), and Ribavirin Regimen Achieves High Sustained Virologic Response Rates 12 Weeks Post-treatment in Treatment-experienced Patients With Chronic HCV GT 1 Infection, Regardless of Baseline Characteristics. 20th International AIDS Conference, 20–25 July; 2014; Melbourne, Australia.
- [162] Shafran SD, Roberts S, Crawford D, de Ledinghen V, Ryder SD, Magenta L, et al. SAPPHIRE-I Subpopulation Analysis: ABT-450/r/Ombitasvir (ABT-267), Dasabuvir

- (ABT-333), and Ribavirin Regimen Achieves High Sustained Virologic Response Rates 12 Weeks Post-treatment in Treatment-naïve Patients With Chronic HCV GT 1 Infection, Regardless of Baseline Characteristics. 20th International AIDS Conference, 20–25 July; 2014; Melbourne, Australia.
- [163] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Simeprevir. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3006/2014-11-20_AM-RL-XII_Simeprevir_2014-06-01-D-113_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 21.11.2014].
- [164] Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 31 - Zur Situation der wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis C im Jahre 2013. 2014. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/31_14.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriffsdatum: 28.11.2014].
- [165] Seeff LB. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int.* 2009;29, Suppl 1, :89-99.
- [166] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation PegIntron® Clearclick® Fertigpen 50 µg, 80 µg, 100 µg, 120 µg, 150 µg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (peg-Interferon-alfa 2b). Stand: Mai 2014.
- [167] Roche Registration Limited. Fachinformation Pegasys® 90 µg, 135 µg, 180 µg Fertigspritzen oder 135 µg, 180 µg Fertigpen mit Injektionslösung (peg-Interferon-alfa 2a). Stand: April 2014.
- [168] Aghemo A, De Francesco R. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology.* 2013;58(1):428-38.
- [169] Kronenberger B, Welzel TM, Zeuzem S. Interferonfreie Therapie der Hepatitis C - wie und wann wird sie Realität? *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138(36):1796-800.
- [170] Pearlman BL. Protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C genotype-1 infection: the new standard of care. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(9):717-28.
- [171] Janssen Cilag International NV. Fachinformation Incivo® 375 mg Filmtabletten (Telaprevir). Stand: Juni 2014.
- [172] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation Victrelis® 200 mg Hartkapseln (Boceprevir). Stand: August 2014.
- [173] Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger M, Hinrichsen H, Hüppe D, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C: Addendum zur Hepatitis C Leitlinie. 2014. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-_und_Stoffwechselkrankheiten/021-012a_Hepatitis-C-Addendum_20104-09.pdf. [Zugriffsdatum: 24.09.2014].
- [174] Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med.* 2014;370(3):222-32.
- [175] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;60(2):392-420.
- [176] 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;364(13):1207-17.

- [177] 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.
- [178] AbbVie Inc. Baseline-Werte und Datentabellen MALACHITE-II. 2014.
- [179] Wright TL. Treatment of Patients With Hepatitis C and Cirrhosis. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S185-94.
- [180] Cammà C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ, et al. Effect of Peginterferon Alfa-2a on Liver Histology in Chronic Hepatitis C: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *Hepatology*. 2004;39(2):333-42.
- [181] George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, Virologic, Histologic, and Biochemical Outcomes After Successful HCV Therapy: A 5-Year Follow-up of 150 Patients. *Hepatology*. 2009;49(3):729-38.
- [182] Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of Pegylated Interferon Alfa-2b and Ribavirin on Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1303-13.
- [183] Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D, Calvaruso V, Alaimo G, Peralta S, et al. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: A randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2007;47(4):484-91.
- [184] European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report - Exviera. 2014.
- [185] Fernández-Rodríguez CM, Alonso S, Martinez SM, Forns X, Sanchez-Tapias JM, Rincón D, et al. Peginterferon Plus Ribavirin and Sustained Virological Response in HCV-Related Cirrhosis: Outcomes and Factors Predicting Response. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2164-72.
- [186] Syed E, Rahbin N, Weiland O, Carlsson T, Oksanen A, Birk M, et al. Pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients with Child-Pugh Class A liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(11):1378-86.
- [187] Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C: A Randomized Study of Treatment Duration and Ribavirin Dose. *Ann Intern Med*. 2004;140(5):346-55.
- [188] Bruno S., Maisonneuve P., Pockros P.J., Sarracino M., Diago M., Zeuzem S., et al. Efficacy and Safety of Peg-Interferon a-2a (40 KD) plus Ribavirin in HCV Patients with Complete Cirrhosis (Knodell score F4). *Hepatology*. 2006;Suppl 1:332A-3A.
- [189] Silva GF, Villela-Nogueira CA, Mello CE, Soares EC, Coelho HS, Ferreira PR, et al. Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response rate in HCV-related advanced fibrosis: a real life study. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(1):48-52.
- [190] Ogawa E, Furusyo N, Nakamuta M, Kajiwara E, Nomura H, Dohmen K, et al. Telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis: a prospective clinical study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(9):1076-85.
- [191] Saxena V, Manos MM, Yee HS, Catalli L, Wayne E, Murphy RC, et al. Telaprevir or boceprevir triple therapy in patients with chronic hepatitis C and varying severity of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1213-24.
- [192] Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006;3(2):47-52.
- [193] Joshi D, Carey I, Agarwal K. Review article: the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection in liver transplant candidates and recipients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(7):659-71.

- [194] Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol.* 2008;49(2):274-87.
- [195] Oton E, Barcena R, Moreno-Planas JM, Cuervas-Mons V, Moreno-Zamora A, Barrios C, et al. Hepatitis C recurrence after liver transplantation: Viral and histologic response to full-dose PEG-interferon and ribavirin. *Am J Transplant.* 2006;6(10):2348-55.
- [196] Lodato F, Berardi S, Gramenzi A, Mazzella G, Lenzi M, Morelli MC, et al. Clinical trial: peg-interferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of genotype-1 hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(4):450-7.
- [197] Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG, Addario L, De Luca M, Di Costanzo GG, et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol.* 2007;46(3):459-65.
- [198] Wells MM, Roth LS, Marotta P, Levstik M, Mason AL, Bain VG, et al. Increased duration of dual pegylated interferon and ribavirin therapy for genotype 1 hepatitis C post-liver transplantation increases sustained virologic response: a retrospective review. *Saudi J Gastroenterol.* 2013;19(5):223-9.
- [199] Toniutto P, Fabris C, Fumo E, Apollonio L, Caldato M, Avellini C, et al. Pegylated versus standard interferon-alpha in antiviral regimens for post-transplant recurrent hepatitis C: Comparison of tolerability and efficacy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(4):577-82.
- [200] Hanounieh IA, Miller C, Aucejo F, Lopez R, Quinn MK, Zein NN. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: on-treatment prediction of response to peginterferon/ribavirin therapy. *Liver Transpl.* 2008;14(1):53-8.
- [201] Chen JY, Feeney ER, Chung RT. HCV and HIV co-infection: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(6):362-71.
- [202] Sulkowski MS. Management of acute and chronic HCV infection in persons with HIV coinfection. *J Hepatol.* 2014;61(1S):S108-S19.
- [203] 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;13(3):142-52.
- [204] Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2004;351(5):438-50.
- [205] Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting persons. *N Engl J Med.* 2004;351(5):451-9.
- [206] Carosi G, Bruno R, Cariti G, Nasta P, Gulminetti R, Galli M, et al. OPERA: use of pegylated interferon plus ribavirin for treating HCV-HIV coinfection in interferon-naïve patients. *Antivir Ther.* 2014.
- [207] Moreno L, Quereda C, Moreno A, Perez-Elias MJ, Antela A, Casado JL, et al. Pegylated interferon alpha2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS.* 2004;18(1):67-73.
- [208] Rivero-Juarez A, Neukam K, Labarga P, Camacho A, Macias J, Barreiro P, et al. Sustained virological response in HIV/HCV co-infected patients treated with pegylated interferon/ribavirin can be predicted from the overall rate of viral load decline over the first 4 weeks of therapy. *J Infect.* 2014;68(4):372-7.

- [209] Lérias de Almeida PR, Alves de Mattos A, Valle Tovo C. Sustained virological response according to the type of early virological response in HCV and HCV/HIV. *Ann Hepatol.* 2010;9(2):150-5.
- [210] AbbVie Inc. Clinical Study Protocol: A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with and without Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated Interferon α -2a and Ribavirin in Treatment-Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection (MALACHITE I). 2013. Dokumentnr.: EudraCT 2012-003754-84.
- [211] AbbVie Inc. Statistical Analysis Plan: A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered With and Without Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated Interferon α -2a and Ribavirin in Treatment-Naïve Adults With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection (MALACHITE-I). 2014.
- [212] AbbVie Inc. Baseline-Werte und Datentabellen MALACHITE-I. 2014.
- [213] AbbVie Inc. Clinical Study Protocol: A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated Interferon α -2a and Ribavirin in Treatment-Experienced Adults with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection (MALACHITE-II). 2013. Dokumentnr.: EudraCT 2012-003738-18.
- [214] AbbVie Inc. Statistical Analysis Plan: A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated Interferon α -2a and Ribavirin in Treatment-Experienced Adults with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection (MALACHITE-II). 2014.
- [215] AbbVie Inc. Clinical Study Protocol: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-III). 2013. Dokumentnr.: EudraCT 2012-003687-52.
- [216] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen PEARL-III. 2014.
- [217] AbbVie Inc. Clinical Study Protocol: A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-II). 2013. Dokumentnr.: EudraCT 2011-005740-95.
- [218] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen PEARL-II. 2014.
- [219] AbbVie Inc. Clinical Study Protocol: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-IV). 2013. Dokumentnr.: EudraCT 2012-005522-29.
- [220] AbbVie Inc. Clinical Study Protocol: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-I). 2013. Dokumentnr.: EudraCT 2012-002019-25.

- [221] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen SAPPHIRE-I. 2014.
- [222] AbbVie Inc. Clinical Study Protocol: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Experienced Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-II). 2013. Dokumentnr.: EudraCT 2012-002035-29.
- [223] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen SAPPHIRE-II. 2014.
- [224] AbbVie Inc. Clinical Study Protocol: A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II). 2013. Dokumentnr.: EudraCT 2012-003088-23.
- [225] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen TURQUOISE-II. 2014.
- [226] AbbVie Inc. Clinical Study Protocol: Open-label, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adult Transplant Recipients with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection (CORAL-I). 2014. Dokumentnr.: EudraCT 2012-004792-39.
- [227] AbbVie Inc. Statistical Analysis Plan: Open-label, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipients with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. 2014.
- [228] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen CORAL-I. 2014.
- [229] AbbVie Inc. Clinical Study Protocol: A Randomized, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Coinfection (TURQUOISE-I). 2013. Dokumentnr.: EudraCT 2012-005143-24.
- [230] AbbVie Inc. Interim Analysis Plan: A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1(HIV-1) Coinfection (TURQUOISE-I). 2014.
- [231] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen TURQUOISE-I. 2014.
- [232] AbbVie Inc. Clinical Study Protocol: An Open-label, Single-Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Combination of ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection taking Methadone or Buprenorphine. 2013.
- [233] European Medicines Agency (EMA). SmPC Incivo. 2014.
- [234] 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;365(11):1014-24.

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 ²¹] – 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

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

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

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	04. November 2014
Zeitsegment	1947 bis 2014, 03. November
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-226 (Anhang): OVID Suchstrategie: EMBASE von 1947 bis zum 03. November 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis/ or exp hepatitis C/	94.754
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	146.217
3	1 or 2	146.217
4	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir).mp.	174
5	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir).mp.	256
6	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir).mp.	278
7	4 or 5 or 6	350
8	3 and 7	348

Datenbankname	MEDLINE [®] In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE [®] Daily, Ovid MEDLINE [®] and Ovid OLDMEDLINE [®]
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	04. November 2014
Zeitsegment	1946 bis 2014
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-227 (Anhang): OVID Suchstrategie: MEDLINE 1946 bis zum 03. November 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	50.237
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	94.268
3	1 or 2	94.268
4	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir).mp.	21
5	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir).mp.	20
6	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir).mp.	28
7	4 or 5 or 6	31
8	3 and 7	31

Datenbankname	Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database)
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	04. November 2014
Zeitsegment	1991 bis 2014, 4th Quarter
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-228 (Anhang): OVID Suchstrategie: Cochrane 1991 bis zum 03. November 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	2.044
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	7.355
3	1 or 2	7.355
4	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir).mp.	9
5	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir).mp.	11
6	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir).mp.	11
7	4 or 5 or 6	16
8	3 and 7	15

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Recherche zum zu bewertenden Arzneimittel**

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	04. November 2014
Zeitsegment	1947 bis 2014, 03. November
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-229 (Anhang): OVID Suchstrategie: EMBASE von 1947 bis zum 03. November 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis/ or exp hepatitis C/	94.754
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	146.217
3	1 or 2	146.217
4	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir).mp.	174
5	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir).mp.	256
6	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir).mp.	278
7	4 or 5 or 6	350
8	3 and 7	348

Datenbankname	MEDLINE [®] In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE [®] Daily, Ovid MEDLINE [®] and Ovid OLDMEDLINE [®]
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	04. November 2014
Zeitsegment	1946 bis 2014
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-230 (Anhang): OVID Suchstrategie: MEDLINE 1946 bis zum 03. November 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	50.237
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	94.268
3	1 or 2	94.268
4	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir).mp.	21
5	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir).mp.	20
6	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir).mp.	28
7	4 or 5 or 6	31
8	3 and 7	31

Datenbankname	Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database)
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	04. November 2014
Zeitsegment	1991 bis 2014, 4th Quarter
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-231 (Anhang): OVID Suchstrategie: Cochrane 1991 bis zum 03. November 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	2.044
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	7.355
3	1 or 2	7.355
4	(ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir).mp.	9
5	(ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir).mp.	11
6	(ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir).mp.	11
7	4 or 5 or 6	16
8	3 and 7	15

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03. November 2014
Suchstrategie	Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV [Conditions] AND ABT267 OR ABT-267 OR ABT 267 OR Ombitasvir OR OBV OR ABT333 OR ABT-333 OR ABT 333 OR Dasabuvir OR DSV OR ABT450 OR ABT-450 OR ABT 450 OR Paritaprevir OR PTV [Interventions] AND ALL studies [Recruitment]/[Study Results]/[Study Type]
Treffer	46

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03. November 2014
Suchstrategie	(Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV) AND (ABT267 OR ABT-267 OR ABT 267 OR Ombitasvir OR OBV OR ABT333 OR ABT-333 OR ABT 333 OR Dasabuvir OR DSV OR ABT450 OR ABT-450 OR ABT 450 OR Paritaprevir OR PTV)
Treffer	83

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	03. November 2014
Suchstrategie	Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, Chronic OR chronic HC OR cHC OR HCV [Condition] AND ABT267 OR ABT-267 OR ABT 267 OR Ombitasvir OR OBV OR ABT333 OR ABT-333 OR ABT 333 OR Dasabuvir OR DSV OR ABT450 OR ABT-450 OR ABT 450 OR Paritaprevir OR PTV [Intervention] [Recruitment Status is] ALL
Treffer	44

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	03. November 2014
Suchstrategie	<u>Aufgrund der hohen Anzahl an Suchbegriffen wurden drei getrennte Suchanfragen durchgeführt.</u> <u>Ombitasvir:</u> Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition] OR HCV [Medical condition] AND ?ABT-267? [Active substance] OR ?ABT267? [Active substance] OR ?ABT 267? [Active substance] OR ?Ombitasvir? [Active substance] OR ?OBV? [Active substance] AND no restrictions [Phase] (((((GIMEDCOND=Hepatitis C OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C) OR (GIMEDCOND=C Hepatitis OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis)) OR (GIMEDCOND=cHC OR GIMEDCONDLAY=cHC)) OR (GIMEDCOND=HCV OR GIMEDCONDLAY=HCV)) AND (ASUINN="ABT-267" OR ASUSUPPCODE="ABT-267" OR ASUDESCNAME="ABT-267")) OR (ASUINN="ABT267" OR ASUSUPPCODE="ABT267" OR ASUDESCNAME="ABT267") OR (ASUINN="ABT 267" OR ASUSUPPCODE="ABT 267" OR ASUDESCNAME="ABT 267")) OR (ASUINN="Ombitasvir" OR ASUSUPPCODE="Ombitasvir" OR ASUDESCNAME="Ombitasvir") OR (ASUINN="OBV" OR ASUSUPPCODE="OBV" OR ASUDESCNAME="OBV")) Treffer: 6 Studien <u>Paritaprevir:</u> Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition]

	OR HCV [Medical condition] AND ?ABT-450? [Active substance] OR ?ABT450? [Active substance] OR ?ABT 450? [Active substance] OR ?Paritaprevir? [Active substance] OR ?PTV? [Active substance] AND no restrictions [Phase] (((((GIMEDCOND=Hepatitis C OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C) OR (GIMEDCOND=C Hepatitis OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis)) OR (GIMEDCOND=cHC OR GIMEDCONDLAY=cHC)) OR (GIMEDCOND=HCV OR GIMEDCONDLAY=HCV)) AND (ASUINN="ABT-450" OR ASUSUPPCODE="ABT-450" OR ASUODESCNAME="ABT-450")) OR (ASUINN="ABT450" OR ASUSUPPCODE="ABT450" OR ASUODESCNAME="ABT450")) OR (ASUINN="ABT 450" OR ASUSUPPCODE="ABT 450" OR ASUODESCNAME="ABT 450")) OR (ASUINN="Paritaprevir" OR ASUSUPPCODE="Paritaprevir" OR ASUODESCNAME="Paritaprevir")) OR (ASUINN="PTV" OR ASUSUPPCODE="PTV" OR ASUODESCNAME="PTV") Treffer: 6 Studien <u>Dasabuvir:</u> Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition] OR HCV [Medical condition] AND ?ABT-333? [Active substance] OR ?ABT333? [Active substance] OR ?ABT 333? [Active substance] OR ?Dasabuvir? [Active substance] OR ?DSV? [Active substance] AND no restrictions [Phase] (((((GIMEDCOND=Hepatitis C OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C) OR (GIMEDCOND=C Hepatitis OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis)) OR (GIMEDCOND=cHC OR GIMEDCONDLAY=cHC)) OR (GIMEDCOND=HCV OR GIMEDCONDLAY=HCV)) AND (ASUINN="ABT-333" OR ASUSUPPCODE="ABT-333" OR ASUODESCNAME="ABT-333")) OR (ASUINN="ABT333" OR ASUSUPPCODE="ABT333" OR ASUODESCNAME="ABT333")) OR (ASUINN="ABT 333" OR ASUSUPPCODE="ABT 333" OR ASUODESCNAME="ABT 333")) OR (ASUINN="Dasabuvir" OR ASUSUPPCODE="Dasabuvir" OR ASUODESCNAME="Dasabuvir")) OR (ASUINN="DSV" OR ASUSUPPCODE="DSV" OR ASUODESCNAME="DSV") Treffer: 5 Studien
Treffer	6*

* Insgesamt ergaben sich 6 Treffer, da die gefundenen Studien der einzelnen Suchanfragen übereinstimmten.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03. November 2014
Suchstrategie	Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV [Conditions] AND ABT267 OR ABT-267 OR ABT 267 OR Ombitasvir OR OBV OR ABT333 OR ABT-333 OR ABT 333 OR Dasabuvir OR DSV OR ABT450 OR ABT-450 OR ABT 450 OR Paritaprevir OR PTV [Interventions] AND ALL studies [Recruitment]/[Study Results]/[Study Type]
Treffer	46

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03. November 2014
Suchstrategie	(Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV) AND (ABT267 OR ABT-267 OR ABT 267 OR Ombitasvir OR OBV OR ABT333 OR ABT-333 OR ABT 333 OR Dasabuvir OR DSV OR ABT450 OR ABT-450 OR ABT 450 OR Paritaprevir OR PTV)
Treffer	83

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	03. November 2014
Suchstrategie	Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, Chronic OR chronic HC OR cHC OR HCV [Condition] AND ABT267 OR ABT-267 OR ABT 267 OR Ombitasvir OR OBV OR ABT333 OR ABT-333 OR ABT 333 OR Dasabuvir OR DSV OR ABT450 OR ABT-450 OR ABT 450 OR Paritaprevir OR PTV [Intervention] [Recruitment Status is] ALL
Treffer	44

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	03. November 2014
Suchstrategie	<u>Aufgrund der hohen Anzahl an Suchbegriffen wurden drei getrennte Suchanfragen durchgeführt.</u> <u>Ombitasvir:</u> Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition] OR HCV [Medical condition] AND ?ABT-267? [Active substance] OR ?ABT267? [Active substance] OR ?ABT 267? [Active substance] OR ?Ombitasvir? [Active substance] OR ?OBV? [Active substance] AND no restrictions [Phase] (((((GIMEDCOND=Hepatitis C OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C) OR (GIMEDCOND=C Hepatitis OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis)) OR (GIMEDCOND=cHC OR GIMEDCONDLAY=cHC)) OR (GIMEDCOND=HCV OR GIMEDCONDLAY=HCV)) AND (ASUINN="ABT-267" OR ASUSUPPCODE="ABT-267" OR ASUODESCNAME="ABT-267")) OR (ASUINN="ABT267" OR ASUSUPPCODE="ABT267" OR ASUODESCNAME="ABT267") OR (ASUINN="ABT 267" OR ASUSUPPCODE="ABT 267" OR ASUODESCNAME="ABT 267")) OR (ASUINN="Ombitasvir" OR ASUSUPPCODE="Ombitasvir" OR ASUODESCNAME="Ombitasvir") OR (ASUINN="OBV" OR ASUSUPPCODE="OBV" OR ASUODESCNAME="OBV")) Treffer: 6 Studien <u>Paritaprevir:</u> Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition] OR HCV [Medical condition] AND ?ABT-450? [Active substance] OR ?ABT450? [Active substance] OR ?ABT 450? [Active substance] OR ?Paritaprevir? [Active substance] OR ?PTV? [Active substance] AND no restrictions [Phase] (((((GIMEDCOND=Hepatitis C OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C) OR (GIMEDCOND=C Hepatitis OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis)) OR (GIMEDCOND=cHC OR GIMEDCONDLAY=cHC)) OR (GIMEDCOND=HCV OR GIMEDCONDLAY=HCV)) AND (ASUINN="ABT-450" OR

	ASUSUPPCODE="ABT-450" OR ASUODESCNAME="ABT-450")) OR (ASUINN="ABT450" OR ASUSUPPCODE="ABT450" OR ASUODESCNAME="ABT450")) OR (ASUINN="ABT 450" OR ASUSUPPCODE="ABT 450" OR ASUODESCNAME="ABT 450")) OR (ASUINN="Paritaprevir" OR ASUSUPPCODE="Paritaprevir" OR ASUODESCNAME="Paritaprevir")) OR (ASUINN="PTV" OR ASUSUPPCODE="PTV" OR ASUODESCNAME="PTV") Treffer: 6 Studien <u>Dasabuvir:</u> Hepatitis C [Medical condition] OR C Hepatitis [Medical condition] OR cHC [Medical condition] OR HCV [Medical condition] AND ?ABT-333? [Active substance] OR ?ABT333? [Active substance] OR ?ABT 333? [Active substance] OR ?Dasabuvir? [Active substance] OR ?DSV? [Active substance] AND no restrictions [Phase] (((((GIMEDCOND=Hepatitis C OR GIMEDCONDLAY=Hepatitis C) OR (GIMEDCOND=C Hepatitis OR GIMEDCONDLAY=C Hepatitis)) OR (GIMEDCOND=cHC OR GIMEDCONDLAY=cHC)) OR (GIMEDCOND=HCV OR GIMEDCONDLAY=HCV)) AND (ASUINN="ABT-333" OR ASUSUPPCODE="ABT-333" OR ASUODESCNAME="ABT-333")) OR (ASUINN="ABT333" OR ASUSUPPCODE="ABT333" OR ASUODESCNAME="ABT333")) OR (ASUINN="ABT 333" OR ASUSUPPCODE="ABT 333" OR ASUODESCNAME="ABT 333")) OR (ASUINN="Dasabuvir" OR ASUSUPPCODE="Dasabuvir" OR ASUODESCNAME="Dasabuvir")) OR (ASUINN="DSV" OR ASUSUPPCODE="DSV" OR ASUODESCNAME="DSV") Treffer: 5 Studien
Treffer	6*

* Insgesamt ergaben sich 6 Treffer, da die gefundenen Studien der einzelnen Suchanfragen übereinstimmten.

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

Tabelle 4-232 (Anhang): Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel

	Im Volltext gesichtete Publikation	Ausschlussgrund
1.	Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. New England Journal of Medicine. 2014;370(17):1594-603.	A3: Vergleichstherapie
2.	Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. New England Journal of Medicine. 2014;370(21):1983-92.	A3: Vergleichstherapie
3.	Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. New England Journal of Medicine. 2014;370(3):222-32.	A2: Falsche Dosierung Dasabuvir (ABT-333)
4.	Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. New England Journal of Medicine. 2014;370(21):1973-82.	A3: Vergleichstherapie
5.	Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. New England Journal of Medicine. 2014;370(17):1604-14.	A3: Vergleichstherapie
6.	Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. Gastroenterology. 2014, 147(2):359-365.	A3: Vergleichstherapie

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-233 (Anhang): Im Volltext gesichtete und ausgeschlossenen Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel

	Im Volltext gesichtete Publikation	Ausschlussgrund
1.	Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. New England Journal of Medicine. 2014;370(3):222-32.	A2: Falsche Dosierung Dasabuvir (ABT-333)

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

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

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

Tabelle 4-234 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (RCT)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
ClinicalTrials			
(1)	NCT00696904	Study of ABT-333 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) + Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696904	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie)
(2)	NCT00726882	This is Follow-up Assessment of Resistance to ABT-333 in Hepatitis C Virus (HCV)-Infected Subjects Who Have Received ABT-333 in ABT-333 Studies. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726882	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie)
(3)	NCT00768690	A Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ABT-333. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768690	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie oder in Kombination mit Ketoconazol)
(4)	NCT00850044	Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-450 With and Without Ritonavir to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00850044	A2: Intervention (Paritaprevir Monotherapie)
(5)	NCT00851890	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Multiple Doses of ABT-333 Alone and in Combination With Pegylated Interferon (pegIFN) and Ribavirin (RBV) in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851890	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie und in Kombination mit Dual-Therapie)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(6)	NCT00895102	Bioavailability of ABT-333 Tablet Versus First in Human (FIH) Capsule Formulation and Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-333 in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895102	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie)
(7)	NCT00909311	Study in Healthy Adults to Evaluate Effect of Food on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909311	A2: Intervention (Paritaprevir Monotherapie)
(8)	NCT00909636	A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of the ABT-333 Tablet. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909636	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie)
(9)	NCT00919490	A Study of Single Dose of ABT-333 in Healthy Male Adults. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00919490	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie)
(10)	NCT00931281	Study in Healthy Adults to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931281	A2: Intervention (Paritaprevir Monotherapie)
(11)	NCT01074008	A Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ABT-450, ABT-333 and ABT-072. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074008	A2: Intervention (Paritaprevir, Dasabuvir, ABT-072 alleine jeweils in Kombination mit Dual-Therapie)
(12)	NCT01181427	Study of ABT-267 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181427	A2: Intervention (Ombitasvir Monotherapie oder in Kombination mit CYP450 Inhibitor)
(13)	NCT01221298	A Pilot Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) Dosed in Combination With ABT-072 and Ribavirin (RBV). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01221298	A2: Intervention (Paritaprevir in Kombination mit Ombitasvir)
(14)	NCT01306617	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-333 and Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve and Non-responder Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306617	A2: Intervention (Paritaprevir in Kombination mit Dasabuvir)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(15)	NCT01314261	Study of ABT-267 in Treatment Naive Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314261	A2: Intervention (Ombitasvir in Kombination mit Dual-Therapie)
(16)	NCT01458535	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-267 and With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naive Subjects With Genotype 1, 2 or 3 Chronic Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458535	A2: Intervention (Ombitasvir in Kombination mit Paritaprevir)
(17)	NCT01464827	A Study of ABT-450 With Ritonavir and ABT-267 and/or ABT-333 With and Without Ribavirin in Genotype 1 HCV Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464827	A2: Intervention (Dosierung Dasabuvir)
(18)	NCT01563536	Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ABT-267 in HCV Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563536	A2: Intervention (Ombitasvir Monotherapie dann Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir)
(19)	NCT01609933	A Study to Evaluate the Safety and Effect of Treatment With Experimental Antiviral Drugs in Combination With Peginterferon Alpha-2a and Ribavirin in People With Hepatitis C Virus Who Did Not Respond to Treatment in a Previous AbbVie/Abbott Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609933	A2: Intervention (Paritaprevir + Ombitasvir in Kombination mit peg-IFN)
(20)	NCT01672983	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672983	A2: Intervention (Ombitasvir in Kombination mit Paritaprevir)
(21)	NCT01674725	A Study to Evaluate the Safety and Effect of the Experimental Drugs ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 in People With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674725	A3: Vergleichstherapie
(22)	NCT01685203	A Study to Evaluate the Safety and Effect of Co-administration of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685203	A3: Vergleichstherapie

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(23)	NCT01704755	A Study to Evaluate the Safety and Effect of ABT-450, Ritonavir and ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-infected Adults With Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704755	A3: Vergleichstherapie
(24)	NCT01715415	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Treatment Experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715415	A3: Vergleichstherapie
(25)	NCT01716585	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716585	A3: Vergleichstherapie
(26)	NCT01767116	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767116	A3: Vergleichstherapie
(27)	NCT01773070	A Follow up Study Designed to Obtain Long Term Data on Subjects Who Either Achieved a Sustained Virologic Response or Did Not Achieve a Sustained Virologic Response in an Abbott Sponsored Hepatitis C Study. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01773070	A6: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(28)	NCT01782495	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adult Liver Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782495	A3: Vergleichstherapie
(29)	NCT01833533	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1a Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833533	A3: Vergleichstherapie
(30)	NCT01911845	An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 HCV Infection Taking Methadone or Buprenorphine. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911845	A3: Vergleichstherapie
(31)	NCT01939197	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197	A3: Vergleichstherapie

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(32)	NCT01995071	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of Multiple Doses of ABT-493 and ABT-530 in Adults With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995071	A2: Intervention (Vortherapie mit ABT-493 oder ABT-530 dann Ombitasvir+ Paritaprevir+ Dasabuvir-Regimen)
(33)	NCT02023099	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Subgenotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023099	A2: Intervention (Ombitasvir in Kombination mit Paritaprevir)
(34)	NCT02023112	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023112	A1: Patientenpopulation (Genotyp-2); A2: Intervention (Ombitasvir in Kombination mit Paritaprevir)
(35)	NCT02068222	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of ABT-450/Ritonavir and ABT-530 Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 3 Hepatitis C (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068222	A1: Patientenpopulation (GT-3); A2: Intervention (Paritaprevir in Kombination mit ABT-530)
(36)	NCT02167945	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167945	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(37)	NCT02194998	Evaluating the Safety and Effectiveness of Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus Infection in HIV-Coinfected Adults on Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194998	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(38)	NCT02207088	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive HCV Genotype 1-Infected Adults With Chronic Kidney Disease. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207088	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(39)	NCT02216422	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Cirrhotic Adults With Genotype 1b Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216422	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(40)	NCT02219477	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219477	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(41)	NCT02219490	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219490	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(42)	NCT02219503	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir in Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219503	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(43)	NCT02247401	Coadministration of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 4 (GT4) Hepatitis C Virus (HCV) in Egypt. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247401	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(44)	NCT02265237	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Co-administered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265237	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
EU-CTR			
(45)	2004-000907-16	Open, multicenter and randomized phase IV trial to evaluate the viral kinetic during 12 first weeks of patients with chronic hepatitis C genotype 1 and 4 coinfectd with HIV treated with induction EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000907-16	A2: Intervention (PEGASYS)
(46)	2004-005119-27	A Randomized, Double-Blind, Controlled Evaluation of Tenofovir DF versus Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Presumed Pre-core Mutant Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005119-27	A1: Patientenpopulation (Hepatitis B); A2: Intervention (Viread)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(47)	2004-005120-41	A Randomized, Double-Blind, Controlled Evaluation of Tenofovir DF versus Adefovir Dipivoxil for the Treatment of HBeAg Positive Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005120-41	A1: Patientenpopulation (Hepatitis B); A2: Intervention (Viread)
(48)	2005-001221-28	A multicenter, randomized, open label study to compare the development of liver fibrosis at 12 months after transplantation for hepatitis C cirrhosis in patients receiving either Neoral or tacrolim.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001221-28	A2: Intervention (Neoral oder tacrolimus)
(49)	2005-004096-37	A Phase 2, Double-Blind, Multi-center, Randomized Study Comparing Tenofovir Disoproxil Fumarate, Emtricitabine Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Entecavir in the Treatment of Chronic Hepatiti.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004096-37	A1: Patientenpopulation (Hepatitis B); A2: Intervention (Viread)
(50)	2006-001533-17	Phase III trial on Concurrent and Adjuvant Temozolomide chemotherapy in non-1p/19q deleted anaplastic glioma. The CATNON Intergroup trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001533-17	A1: Patientenpopulation (anaplastic Gliom); A2: Intervention (Temodal)
(51)	2006-005554-74	Estudio piloto para evaluar la eficacia y seguridad en las 12 primeras semanas de altas dosis de Ribavirina (1600 mg/día) con apoyo de Epoetina β (450 UI/kg/semana) en la terapia de inducción en pa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005554-74	A2: Intervention (PEGASYS)
(52)	2006-006417-32	Vicriviroc in Combination Treatment with an Optimized ART Regimen in HIV-Infected Treatment-Experienced Subjects (VICTOR-E4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006417-32	A1: Patientenpopulation (HIV); A2: Intervention (Vicriviroc)
(53)	2007-001130-13	Hepatitis C in a cohort of patients with maintenance therapy for opiate dependence - prevalence, severity and outcome of antiviral therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001130-13	A2: Intervention (Peg-Intron)
(54)	2007-002139-94	Multiple dose Phase II study of IPH1101 in monotherapy or associated with a low dose of IL2 (2MIU) in non previously treated hepatitis C patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002139-94	A2: Intervention (Phosphostim 200)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(55)	2007-003704-35	A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Antiviral Efficacy, Safety, and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Placebo in Adolescents with Chronic Hepatitis B Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003704-35	A1: Patientenpopulation (Hepatitis B); A2: Intervention (Viread)
(56)	2008-000328-16	Efecto del tratamiento con dosis altas de Ribavirina frente a dosis estándar en pacientes infectados con el virus de la Hepatitis C Crónica genotipo 3 y carga viral alta sin respuesta en semana 4. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000328-16	A2: Intervention (PEGASYS)
(57)	2008-001464-36	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Study Evaluating the Antiviral Efficacy, Safety, and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate (DF) Monotherapy Versus Emtricitabine plus Teno.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001464-36	A1: Patientenpopulation (Hepatitis B); A2: Intervention (Viread)
(58)	2008-002045-23	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Phase ½ Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9131 in Antiretroviral-Naive, HIV-1 Infected Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002045-23	A1: Patientenpopulation (HIV); A2: Intervention (GS 131)
(59)	2008-003482-68	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptom.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003482-68	A1: Patientenpopulation (Pulmonary Arterial Hypertension); A2: Intervention (BAY 63-2521)
(60)	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004527-31	A2: Intervention (GS-9190)
(61)	2008-004864-38	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004864-38	A2: Intervention (Boceprevir)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(62)	2008-005558-19	A Phase I/II, Double-Blind, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of IDX184 in Treatment-Naïve Subjects Infected with Genotype 1 Chronic Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005558-19	A2: Intervention (IDX184)
(63)	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	A1: Patientenpopulation (HIV); A2: Intervention (mehrere Medikamente und Kombinationen)
(64)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013690-18	A2: Intervention (GS-9190)
(65)	2009-015162-57	A Phase 3, 40-Week, Active-Controlled, Double-Blind, Double-Dummy Extension Study of Preladenant in Subjects With Moderate to Severe Parkinson's Disease (Phase 3, Protocol No. P06153). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015162-57	A1: Patientenpopulation (Parkinson); A2: Intervention (Preladenant)
(66)	2009-018079-15	A Phase I/IIa Study Assessing Single and Multiple Doses of HCV Protease Inhibitor IDX320 in Healthy and Genotype 1 HCV-Infected Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018079-15	A2: Intervention (IDX320)
(67)	2010-019544-39	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019544-39	A1: Patientenpopulation (Crohn's Disease); A2: Intervention (AMG 827)
(68)	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®).... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020911-35	A2: Intervention (Tegobuvir)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(69)	2010-020992-21	A 24-week with possible extension, prospective, multicenter, randomised, double-blind, controlled, 3-parallel groups, phase 2b/3 study to compare efficacy and safety of masitinib at 3 and 4.5 mg/kg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020992-21	A1: Patientenpopulation (Rheumatoide Arthritis); A2: Intervention (Masitinib)
(70)	2010-022455-31	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics, of ABT-450 with Ritonavir (ABT 450/r) in Combination with ABT-267 and/or ABT 333 With a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022455-31	A2: Intervention (Dosierung Dasabuvir)
(71)	2010-023178-37	A Phase 3 Randomized, Open Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors to Emtricitabine/.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023178-37	A1: Patientenpopulation (HIV); A2: Intervention (Emtricitabine)
(72)	2010-023952-10	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating 16 and 24 Weeks of a Four-Drug Regimen and 24 Weeks of a Three-Drug Regimen of GS-9451, Peginterferon Alfa 2a (PEG, Pegasys.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023952-10	A2: Intervention (Tegobuvir)
(73)	2010-024260-17	A Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Boceprevir in Combination with Peginterferon alfa-2b Plus Ribavirin in Pediatric Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024260-17	A2: Intervention (Victrelis; Boceprevir)
(74)	2010-024586-45	A Phase 4, Randomized, Open-label, Active-Controlled, Superiority Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in Combination with Peginterferon α -2a (Pegasys®) EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024586-45	A1: Patientenpopulation (Hepatitis B); A2: Intervention (Viread)
(75)	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 Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42	A2: Intervention (GS-5885)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(76)	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 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000759-18	A2: Intervention (MK-5172)
(77)	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-Naive Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43	A2: Intervention (GS-5885)
(78)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A2: Intervention (GS-5885)
(79)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A2: Intervention (GS-5885)
(80)	2011-001345-32	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/ribavirin in Chronic HCV Genotype 1 IL28B CC Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001345-32	A2: Intervention (Boceprevir)
(81)	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 Subject.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	A2: Intervention (GS-5885)
(82)	2011-005055-14	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005055-14	A2: Intervention (Sofosbuvir)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(83)	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 α -2a and Ribavirin (pegIFN/RBV.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005393-32	A2: Intervention (Ombitasvir + Paritaprevir in Kombination mit peg-Interferon)
(84)	2011-005740-95	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005740-95	A3: Vergleichstherapie
(85)	2011-005762-38	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Coadministration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005762-38	A3: Vergleichstherapie
(86)	2012-000571-16	An Open-Label Study of GS-7977+ Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic HCV Infection who Participated in Prior Studies Evaluating GS-7977. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000571-16	A2: Intervention (Sofosbuvir)
(87)	2012-000586-20	A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Antiviral Efficacy, Safety, and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Placebo in Pediatric Patients with Chronic Hepatitis B Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000586-20	A1: Patientenpopulation (Hepatitis B); A2: Intervention (Tenofovir)
(88)	2012-000637-39	An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of GS-7977 with Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000637-39	A2: Intervention (Sofosbuvir)
(89)	2012-001942-16	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Su.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001942-16	A2: Intervention (Sofosbuvir)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(90)	2012-002019-25	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatme.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002019-25	A3: Vergleichstherapie
(91)	2012-002035-29	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co administered with Ribavirin (RBV) in Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002035-29	A3: Vergleichstherapie
(92)	2012-002232-85	A Long-Term Follow-up Study to Evaluate the Durability of Virologic Response and/or Viral Resistance Patterns of Subjects With Chronic Hepatitis C Who Have Been Previously Treated with MK-5172 in EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002232-85	A2: Intervention (MK-5172)
(93)	2012-002417-19	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of GS-7977 and Ribavirin for 24 weeks in Subjects with Recurrent Chronic HCV Post Liver Transplant. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002417-19	A2: Intervention (Sofosbuvir)
(94)	2012-002457-29	A Phase 2, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Safety and Efficacy of GS-7977 and Ribavirin Administered for 24 weeks in Patients Infected with Chronic HCV with Cirrhosis a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002457-29	A2: Intervention (Sofosbuvir)
(95)	2012-002473-61	A Phase 2b, Dose-Ranging, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of GS-6624, a Monoclonal Antibody Against Lysyl Oxidase Like 2 (LOXL2) in Subjects wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002473-61	A1: Patientenpopulation (Primary Sclerosing Cholangitis); A2: Intervention (GS-6624)
(96)	2012-002488-88	A Phase 2b, Dose-Ranging, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of GS-6624, a Monoclonal Antibody Against Lysyl Oxidase-Like 2 (LOXL2), in Subjects w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002488-88	A1: Patientenpopulation (Non-Alcoholic Steatohepatitis); A2: Intervention (GS-6624)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(97)	2012-002489-11	A Phase 2b, Dose-Ranging, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of GS-6624, a Monoclonal Antibody Against Lysyl Oxidase-Like 2 (LOXL2), in Subjects w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002489-11	A1: Patientenpopulation (Non-Alcoholic Steatohepatitis); A2: Intervention (GS-6624)
(98)	2012-003073-26	A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinical Studies for the Treatme.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003073-26	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(99)	2012-003088-23	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chroni.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003088-23	A3: Vergleichstherapie
(100)	2012-003333-42	A Phase II Randomized, Dose Ranging, Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Doses of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon alfa-2b and R.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003333-42	A2: Intervention (MK-5172)
(101)	2012-003340-72	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-5172 in Combination with Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003340-72	A2: Intervention (MK-5172)
(102)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003354-89	A2: Intervention (MK-5172)
(103)	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 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43	A2: Intervention (Sofosbuvir + GS5885)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(104)	2012-003533-41	A Phase III, Randomised, Partially Double-Blind and Placebo-Controlled Study of BI 207127 in Combination with Faldaprevir and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype 1 HCV Infec.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003533-41	A2: Intervention (BI-207127)
(105)	2012-003535-27	A phase III randomised, partially double-blind and placebo-controlled study of BI 207127 in combination with faldaprevir and ribavirin for chronic genotype 1 hepatitis C infection in an extended p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003535-27	A2: Intervention (BI-207127)
(106)	2012-003687-52	A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT 450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003687-52	A3: Vergleichstherapie
(107)	2012-004154-28	A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2, 3 and 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-i.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004154-28	A2: Intervention (Sofosbuvir)
(108)	2012-004792-39	Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adul.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004792-39	A3: Vergleichstherapie
(109)	2012-004879-38	A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, TWO-ARM, PHASE III NEOADJUVANT STUDY EVALUATING TRASTUZUMAB EMTANSINE PLUS PERTUZUMAB COMPARED WITH CHEMOTHERAPY PLUS TRASTUZUMAB AND PERTUZUMAB FOR PATIENTS EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004879-38	A1: Patientenpopulation (Mammakarzinom); A2: Intervention (Trastuzumab)
(110)	2012-005522-29	A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005522-29	A3: Vergleichstherapie

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(111)	2012-005591-33	Response-guided triple therapy using boceprevir in combination with PEGIFN/RBV in HIV/HCV coinfectd patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005591-33	A2: Intervention (Boceprevir)
(112)	2013-000626-63	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	A1: Patientenpopulation (Hepatitis B); A2: Intervention (Tenofovir)
(113)	2013-000636-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	A1: Patientenpopulation (Hepatitis B); A2: Intervention (Tenofovir)
(114)	2013-001081-42	Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination - The HepNet Acute HCV IV Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001081-42	A2: Intervention (Sofosbuvir/ Ledipasvir)
(115)	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 ha.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002802-30	A2: Intervention (Sofosbuvir + GS5885)
(116)	2013-002897-30	A Phase 2b Open-Label Study of 200 mg or 400 mg Sofosbuvir+RBV for 24 Weeks in Genotype 1 or 3 HCV-Infected Subjects with Renal Insufficiency. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002897-30	A2: Intervention (Sofosbuvir)
(117)	2013-004213-41	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 + MK-8742 + Ribavirin® in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection who failed prior Dire.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004213-41	A2: Intervention (MK-5172)
(118)	2014-000137-22	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000137-22	A2: Intervention (MK-5172)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(119)	2014-000824-12	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Subjects who have Failed Prior Treatment with Pegylated Interferon and Ribavi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000824-12	A2: Intervention (MK-5172)
(120)	2014-001683-35	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Subjects with Chronic.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001683-35	A2: Intervention (Sofosbuvir/GS-5816)
(121)	2014-001953-18	An Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ ABT-450/ Ritonavir and Dasabuvir in Adults with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001953-18	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(122)	2014-002121-35	A Phase 2, Open Label Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) Tablet for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients with Chroni.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002121-35	A2: Intervention (Sofosbuvir/Ledipasvir)
(123)	2014-002283-32	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort, Single-Arm Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Ribavirin in Adolescents and Children with Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002283-32	A2: Intervention (Sofosbuvir)
(124)	2014-004111-37	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT 333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Patient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Cirrhosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004111-37	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(125)	2014-004268-38	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Coadministered with ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004268-38	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
WHO ICTRP			
(126)	EUCTR2011-005393-32-GB	A study to evaluate the safety and effect of treatment with experimental antiviral drugs in combination with peginterferon a-2a and ribavirin in people with hepatitis C virus who did not respond to treatment in a previous AbbVie or Abbott combination study. ICTRP. 2014-08. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005393-32-GB	A2: Intervention (Ombitasvir + Paritaprevir in Kombination mit peg-IFN)
(127)	EUCTR2011-005740-95-SE	A study to evaluate the safety and effect of three experimental drugs ABT-450, ABT-267, and ABT-333 in people with HCV. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2013-02. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005740-95-SE	A3: Vergleichstherapie
(128)	EUCTR2011-005762-38-ES	A Study to Evaluate the Safety and Effect of Co-administration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2012-09. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005762-38-ES	A3: Vergleichstherapie
(129)	EUCTR2014-001953-18-BE	An open-label study to evaluate the safety and efficacy of three experimental drugs (Ombitasvir/ ABT-450/ Ritonavir and Dasabuvir) in people with genotype 1b hepatitis C virus (HCV) and early liver damage. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2014-10. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001953-18-BE	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(130)	EUCTR2014-004111-37-HU	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Patient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Cirrhosis. ICTRP. 2014-10. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004111-37-HU	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(131)	NCT00696904	Study of ABT-333 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) + Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2012-10. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696904	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie)
(132)	NCT00768690	A Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ABT-333. ICTRP. 2012-10. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768690	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie oder in Kombination mit Ketoconazol)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(133)	NCT00850044	Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-450 With and Without Ritonavir to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1. ICTRP. 2012-10. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00850044	A2: Intervention (Paritaprevir Monotherapie)
(134)	NCT00851890	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Multiple Doses of ABT-333 Alone and in Combination With Pegylated Interferon (pegIFN) and Ribavirin (RBV) in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00851890	A2: Intervention (Dasabuvir in Kombination mit Dual-Therapie)
(135)	NCT00895102	Bioavailability of ABT-333 Tablet Versus First in Human (FIH) Capsule Formulation and Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-333 in Healthy Volunteers. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00895102	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie)
(136)	NCT00909311	Study in Healthy Adults to Evaluate Effect of Food on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00909311	A2: Intervention (Paritaprevir Monotherapie)
(137)	NCT00909636	A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of the ABT-333 Tablet. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00909636	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie)
(138)	NCT00919490	A Study of Single Dose of ABT-333 in Healthy Male Adults. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00919490	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie)
(139)	NCT00931281	Study in Healthy Adults to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00931281	A2: Intervention (Paritaprevir Monotherapie)
(140)	NCT01074008	A Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ABT-450, ABT-333 and ABT-072. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074008	A2: Intervention (Paritaprevir, Dasabuvir, ABT-072 in Kombination mit peg-IFN/RBV)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(141)	NCT01181427	Study of ABT-267 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01181427	A2: Intervention (Ombitasvir Monotherapie oder in Kombination mit CYP450 Inhibitor)
(142)	NCT01221298	A Pilot Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) Dosed in Combination With ABT-072 and Ribavirin (RBV). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01221298	A2: Intervention (Paritaprevir in Kombination mit ABT-072)
(143)	NCT01306617	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-333 and Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve and Non-responder Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01306617	A2: Intervention (Paritaprevir in Kombination mit Dasabuvir)
(144)	NCT01314261	Study of ABT-267 in Treatment Naïve Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01314261	A2: Intervention (Ombitasvir Kombination mit Dualtherapie)
(145)	NCT01458535	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-267 and With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Subjects With Genotype 1, 2 or 3 Chronic Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458535	A2: Intervention (Ombitasvir + Paritaprevir)
(146)	NCT01464827	A Study of ABT-450 With Ritonavir and ABT-267 and/or ABT-333 With and Without Ribavirin in Genotype 1 HCV Infected Subjects. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01464827	A2: Intervention (abweichende Dosierung)
(147)	NCT01563536	Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ABT-267 in HCV Infected Subjects. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01563536	A2: Intervention (Ombitasvir Monotherapie danach Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(148)	NCT01672983	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01672983	A2: Intervention (Ombitasvir + Paritaprevir)
(149)	NCT01704755	A Study to Evaluate the Safety and Effect of ABT-450, Ritonavir and ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-infected Adults With Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704755	A3: Vergleichstherapie
(150)	NCT01715415	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Treatment Experienced Adults. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 41946]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01715415	A3: Vergleichstherapie
(151)	NCT01716585	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01716585	A3: Vergleichstherapie
(152)	NCT01767116	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01767116	A3: Vergleichstherapie
(153)	NCT01773070	A Follow up Study Designed to Obtain Long Term Data on Subjects Who Either Achieved a Sustained Virologic Response or Did Not Achieve a Sustained Virologic Response in an Abbott Sponsored Hepatitis C Study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01773070	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(154)	NCT01782495	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adult Liver Transplant Recipients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01782495	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(155)	NCT01833533	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1a Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01833533	A3: Vergleichstherapie

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(156)	NCT01911845	An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 HCV Infection Taking Methadone or Buprenorphine. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911845	A1: Patientenpopulation (opiatabhängige Patienten unter Substitutionstherapie)
(157)	NCT01939197	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Coinfection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01939197	A3: Vergleichstherapie
(158)	NCT01995071	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of Multiple Doses of ABT-493 and ABT-530 in Adults With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995071	A2: Intervention (Vortherapie mit ABT-493 oder ABT-530, dann Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir)
(159)	NCT02023099	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Subgenotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023099	A2: Intervention (Ombitasvir + Paritaprevir)
(160)	NCT02023112	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023112	A1: Patientenpopulation (Genotyp-2); A2: Intervention (Ombitasvir + Paritaprevir)
(161)	NCT02068222	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of ABT-450/Ritonavir and ABT-530 Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 3 Hepatitis C (HCV) Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068222	A1: Patientenpopulation (Genotyp-3); A2: Intervention (Paritaprevir in Kombination mit ABT-530)
(162)	NCT02167945	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02167945	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(163)	NCT02207088	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naïve HCV Genotype 1-Infected Adults With Chronic Kidney Disease. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207088	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(164)	NCT02216422	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Cirrhotic Adults With Genotype 1b Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02216422	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(165)	NCT02219477	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219477	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(166)	NCT02219490	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219490	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(167)	NCT02265237	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Co-administered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02265237	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
PharmNet.Bund			
(168)	2011-005393-32-4038273	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A2: Intervention (Ombitasvir + Paritaprevir in Kombination mit Studie peg-Interferon)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(169)	2012-002019-25-4038741	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-I). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3: Vergleichstherapie
(170)	2012-002035-29-4038633	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Experienced Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-II). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3: Vergleichstherapie
(171)	2012-003073-26-4039130	A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinical Studies for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(172)	2012-003088-23-4038618	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3: Vergleichstherapie
(173)	2012-004792-39-4039595	Open-label, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipients with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3: Vergleichstherapie

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-235 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (weitere Untersuchungen)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
ClinicalTrials			
(1)	NCT00696904	Study of ABT-333 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) + Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696904	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie)
(2)	NCT00726882	This is Follow-up Assessment of Resistance to ABT-333 in Hepatitis C Virus (HCV)-Infected Subjects Who Have Received ABT-333 in ABT-333 Studies. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726882	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie)
(3)	NCT00768690	A Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ABT-333. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768690	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie oder in Kombination mit Ketoconazol)
(4)	NCT00850044	Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-450 With and Without Ritonavir to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00850044	A2: Intervention (Paritaprevir Monotherapie)
(5)	NCT00851890	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Multiple Doses of ABT-333 Alone and in Combination With Pegylated Interferon (pegIFN) and Ribavirin (RBV) in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851890	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie und in Kombination mit Dual-Therapie)
(6)	NCT00895102	Bioavailability of ABT-333 Tablet Versus First in Human (FIH) Capsule Formulation and Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-333 in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895102	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(7)	NCT00909311	Study in Healthy Adults to Evaluate Effect of Food on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909311	A2: Intervention (Paritaprevir Monotherapie)
(8)	NCT00909636	A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of the ABT-333 Tablet. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909636	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie)
(9)	NCT00919490	A Study of Single Dose of ABT-333 in Healthy Male Adults. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00919490	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie)
(10)	NCT00931281	Study in Healthy Adults to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931281	A2: Intervention (Paritaprevir Monotherapie)
(11)	NCT01074008	A Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ABT-450, ABT-333 and ABT-072. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074008	A2: Intervention (Paritaprevir, Dasabuvir, ABT-072 alleine jeweils in Kombination mit peg-IFN/RBV)
(12)	NCT01181427	Study of ABT-267 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181427	A2: Intervention (Ombitasvir Monotherapie oder in Kombination mit CYP450 Inhibitor)
(13)	NCT01221298	A Pilot Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) Dosed in Combination With ABT-072 and Ribavirin (RBV). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01221298	A2: Intervention (Paritaprevir in Kombination mit ABT-072)
(14)	NCT01306617	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-333 and Ribavirin (RBV) in Treatment-Naive and Non-responder Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306617	A2: Intervention (Paritaprevir in Kombination mit Dasabuvir)
(15)	NCT01314261	Study of ABT-267 in Treatment Naive Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314261	A2: Intervention (Ombitasvir in Kombination mit Dual-Therapie)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(16)	NCT01458535	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-267 and With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naive Subjects With Genotype 1, 2 or 3 Chronic Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458535	A2: Intervention (Ombitasvir in Kombination mit Paritaprevir)
(17)	NCT01464827	A Study of ABT-450 With Ritonavir and ABT-267 and/or ABT-333 With and Without Ribavirin in Genotype 1 HCV Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464827	A2: Intervention (Dosierung Dasabuvir)
(18)	NCT01563536	Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ABT-267 in HCV Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563536	A2: Intervention (Ombitasvir Monotherapie dann Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir)
(19)	NCT01609933	A Study to Evaluate the Safety and Effect of Treatment With Experimental Antiviral Drugs in Combination With Peginterferon Alpha-2a and Ribavirin in People With Hepatitis C Virus Who Did Not Respond to Treatment in a Previous AbbVie/Abbott Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609933	A2: Intervention (Ombitasvir + Paritaprevir Regimen in Kombination mit peg-IFN)
(20)	NCT01672983	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672983	A2: Intervention (Ombitasvir in Kombination mit Paritaprevir)
(21)	NCT01685203	A Study to Evaluate the Safety and Effect of Co-administration of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685203	A2: Intervention (Ombitasvir in Kombination mit Paritaprevir)
(22)	NCT01773070	A Follow up Study Designed to Obtain Long Term Data on Subjects Who Either Achieved a Sustained Virologic Response or Did Not Achieve a Sustained Virologic Response in an Abbott Sponsored Hepatitis C Study. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01773070	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(23)	NCT01995071	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of Multiple Doses of ABT-493 and ABT-530 in Adults With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995071	A2: Intervention (Vorthherapie mit ABT-493 oder ABT-530 dann Ombitasvir+ Paritaprevir+ Dasabuvir-Regimen)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(24)	NCT02023099	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Subgenotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023099	A2: Intervention (Ombitasvir in Kombination mit Paritaprevir)
(25)	NCT02023112	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023112	A1: Patientenpopulation (Genotyp-2); A2: Intervention (Ombitasvir in Kombination mit Paritaprevir)
(26)	NCT02068222	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of ABT-450/Ritonavir and ABT-530 Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 3 Hepatitis C (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068222	A1: Patientenpopulation (Genotyp-3); A2: Intervention (Paritaprevir in Kombination mit ABT-530)
(27)	NCT02167945	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167945	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(28)	NCT02194998	Evaluating the Safety and Effectiveness of Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus Infection in HIV-Coinfected Adults on Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194998	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(29)	NCT02207088	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive HCV Genotype 1-Infected Adults With Chronic Kidney Disease. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207088	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(30)	NCT02216422	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Cirrhotic Adults With Genotype 1b Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216422	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(31)	NCT02219477	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219477	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(32)	NCT02219490	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219490	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(33)	NCT02219503	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir in Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219503	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(34)	NCT02247401	Coadministration of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 4 (GT4) Hepatitis C Virus (HCV) in Egypt. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247401	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(35)	NCT02265237	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Co-administered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265237	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
EU-CTR			
(36)	2004-000907-16	Open, multicenter and randomized phase IV trial to evaluate the viral kinetic during 12 first weeks of patients with chronic hepatitis C genotype 1 and 4 coinfecting with HIV treated with induction EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000907-16	A2: Intervention (PEGASYS)
(37)	2004-005119-27	A Randomized, Double-Blind, Controlled Evaluation of Tenofovir DF versus Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Presumed Pre-core Mutant Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005119-27	A1: Patientenpopulation (Hepatitis B); A2: Intervention (Viread)
(38)	2004-005120-41	A Randomized, Double-Blind, Controlled Evaluation of Tenofovir DF versus Adefovir Dipivoxil for the Treatment of HBeAg Positive Chronic Hepatitis B. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005120-41	A1: Patientenpopulation (Hepatitis B); A2: Intervention (Viread)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(39)	2005-001221-28	A multicenter, randomized, open label study to compare the development of liver fibrosis at 12 months after transplantation for hepatitis C cirrhosis in patients receiving either Neoral or tacrolim.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001221-28	A2: Intervention (Neoral or tacrolimus)
(40)	2005-004096-37	A Phase 2, Double-Blind, Multi-center, Randomized Study Comparing Tenofovir Disoproxil Fumarate, Emtricitabine Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate, and Entecavir in the Treatment of Chronic Hepatiti.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004096-37	A1: Patientenpopulation (Hepatitis B); A2: Intervention (Viread)
(41)	2006-001533-17	Phase III trial on Concurrent and Adjuvant Temozolomide chemotherapy in non-1p/19q deleted anaplastic glioma. The CATNON Intergroup trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001533-17	A1: Patientenpopulation (anaplastic Gliom); A2: Intervention (Temodal)
(42)	2006-005554-74	Estudio piloto para evaluar la eficacia y seguridad en las 12 primeras semanas de altas dosis de Ribavirina (1600 mg/día) con apoyo de Epoetina β (450 UI/kg/semana) en la terapia de inducción en pa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005554-74	A2: Intervention (PEGASYS)
(43)	2006-006417-32	Vicriviroc in Combination Treatment with an Optimized ART Regimen in HIV-Infected Treatment-Experienced Subjects (VICTOR-E4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006417-32	A1: Patientenpopulation (HIV); A2: Intervention (Vicriviroc)
(44)	2007-001130-13	Hepatitis C in a cohort of patients with maintenance therapy for opiate dependence - prevalence, severity and outcome of antiviral therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001130-13	A2: Intervention (Peg-Intron)
(45)	2007-002139-94	Multiple dose Phase II study of IPH1101 in monotherapy or associated with a low dose of IL2 (2MIU) in non previously treated hepatitis C patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002139-94	A2: Intervention (Phosphostim 200)
(46)	2007-003704-35	A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Antiviral Efficacy, Safety, and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Placebo in Adolescents with Chronic Hepatitis B Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003704-35	A1: Patientenpopulation (Hepatitis B); A2: Intervention (Viread)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(47)	2008-000328-16	Efecto del tratamiento con dosis altas de Ribavirina frente a dosis estándar en pacientes infectados con el virus de la Hepatitis C Crónica genotipo 3 y carga viral alta sin respuesta en semana 4. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000328-16	A2: Intervention (PEGASYS)
(48)	2008-001464-36	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Study Evaluating the Antiviral Efficacy, Safety, and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate (DF) Monotherapy Versus Emtricitabine plus Teno.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001464-36	A1: Patientenpopulation (Hepatitis B); A2: Intervention (Viread)
(49)	2008-002045-23	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Phase ½ Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9131 in Antiretroviral-Naive, HIV-1 Infected Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002045-23	A1: Patientenpopulation (HIV); A2: Intervention (GS 131)
(50)	2008-003482-68	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptom.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003482-68	A1: Patientenpopulation (Pulmonary Arterial Hypertension); A2: Intervention (BAY 63-2521)
(51)	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004527-31	A2: Intervention (GS-9190)
(52)	2008-004864-38	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004864-38	A2: Intervention (Boceprevir)
(53)	2008-005558-19	A Phase I/II, Double-Blind, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of IDX184 in Treatment-Naïve Subjects Infected with Genotype 1 Chronic Hepatitis C. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005558-19	A2: Intervention (IDX184)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(54)	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	A1: Patientenpopulation (HIV); A2: Intervention (mehrere Medikamente und Kombinationen)
(55)	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 Naive Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013690-18	A2: Intervention (GS-9190)
(56)	2009-015162-57	A Phase 3, 40-Week, Active-Controlled, Double-Blind, Double-Dummy Extension Study of Preladenant in Subjects With Moderate to Severe Parkinson's Disease (Phase 3, Protocol No. P06153). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015162-57	A1: Patientenpopulation (Parkinson); A2: Intervention (Preladenant)
(57)	2009-018079-15	A Phase I/IIa Study Assessing Single and Multiple Doses of HCV Protease Inhibitor IDX320 in Healthy and Genotype 1 HCV-Infected Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018079-15	A2: Intervention (IDX320)
(58)	2010-019544-39	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 827 in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019544-39	A1: Patientenpopulation (Crohn's Disease); A2: Intervention (AMG 827)
(59)	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®).... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020911-35	A2: Intervention (Tegobuvir)
(60)	2010-020992-21	A 24-week with possible extension, prospective, multicenter, randomised, double-blind, controlled, 3-parallel groups, phase 2b/3 study to compare efficacy and safety of masitinib at 3 and 4.5 mg/kg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020992-21	A1: Patientenpopulation (Rheumatoid Arthritis); A2: Intervention (Masitinib)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(61)	2010-022455-31	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics, of ABT-450 with Ritonavir (ABT 450/r) in Combination with ABT-267 and/or ABT 333 With a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022455-31	A2: Intervention (Dosierung Dasabuvir)
(62)	2010-023178-37	A Phase 3 Randomized, Open Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors to Emtricitabine/.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023178-37	A1: Patientenpopulation (HIV); A2: Intervention (Emtricitabin)
(63)	2010-023952-10	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating 16 and 24 Weeks of a Four-Drug Regimen and 24 Weeks of a Three-Drug Regimen of GS-9451, Peginterferon Alfa 2a (PEG, Pegasys.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023952-10	A2: Intervention (Tegobuvir)
(64)	2010-024260-17	A Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Boceprevir in Combination with Peginterferon alfa-2b Plus Ribavirin in Pediatric Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024260-17	A2: Intervention (Victrelis; Boceprevir)
(65)	2010-024586-45	A Phase 4, Randomized, Open-label, Active-Controlled, Superiority Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in Combination with Peginterferon α -2a (Pegasys®) EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024586-45	A1: Patientenpopulation (Hepatitis B); A2: Intervention (Viread)
(66)	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 Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42	A2: Intervention (GS-5885)
(67)	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 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000759-18	A2: Intervention (MK-5172)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(68)	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-Naive Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43	A2: Intervention (GS-5885)
(69)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A2: Intervention (GS-5885)
(70)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A2: Intervention (GS-5885)
(71)	2011-001345-32	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/ribavirin in Chronic HCV Genotype 1 IL28B CC Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001345-32	A2: Intervention (Boceprevir)
(72)	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 Subject.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	A2: Intervention (GS-5885)
(73)	2011-005055-14	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005055-14	A2: Intervention (Sofosbuvir)
(74)	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 α -2a and Ribavirin (pegIFN/RBV.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005393-32	A2: Intervention (Ombitasvir + Paritaprevir in Kombination mit peg-IFN)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(75)	2011-005762-38	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Coadministration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005762-38	A2: Intervention (Ombitasvir + Paritaprevir)
(76)	2012-000571-16	An Open-Label Study of GS-7977+ Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic HCV Infection who Participated in Prior Studies Evaluating GS-7977. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000571-16	A2: Intervention (Sofosbuvir)
(77)	2012-000586-20	A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Antiviral Efficacy, Safety, and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Placebo in Pediatric Patients with Chronic Hepatitis B Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000586-20	A1: Patientenpopulation (Hepatitis B); A2: Intervention (Tenofovir)
(78)	2012-000637-39	An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of GS-7977 with Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000637-39	A2: Intervention (Sofosbuvir)
(79)	2012-001942-16	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Su.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001942-16	A2: Intervention (Sofosbuvir)
(80)	2012-002232-85	A Long-Term Follow-up Study to Evaluate the Durability of Virologic Response and/or Viral Resistance Patterns of Subjects With Chronic Hepatitis C Who Have Been Previously Treated with MK-5172 in EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002232-85	A2: Intervention (MK-5172)
(81)	2012-002417-19	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of GS-7977 and Ribavirin for 24 weeks in Subjects with Recurrent Chronic HCV Post Liver Transplant. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002417-19	A2: Intervention (Sofosbuvir)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(82)	2012-002457-29	A Phase 2, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Investigate the Safety and Efficacy of GS-7977 and Ribavirin Administered for 24 weeks in Patients Infected with Chronic HCV with Cirrhosis a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002457-29	A2: Intervention (Sofosbuvir)
(83)	2012-002473-61	A Phase 2b, Dose-Ranging, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of GS-6624, a Monoclonal Antibody Against Lysyl Oxidase Like 2 (LOXL2) in Subjects wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002473-61	A1: Patientenpopulation (Primary Sclerosing Cholangitis); A2: Intervention (GS-6624)
(84)	2012-002488-88	A Phase 2b, Dose-Ranging, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of GS-6624, a Monoclonal Antibody Against Lysyl Oxidase-Like 2 (LOXL2), in Subjects w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002488-88	A1: Patientenpopulation (Non-Alcoholic Steatohepatitis); A2: Intervention (GS-6624)
(85)	2012-002489-11	A Phase 2b, Dose-Ranging, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of GS-6624, a Monoclonal Antibody Against Lysyl Oxidase-Like 2 (LOXL2), in Subjects w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002489-11	A1: Patientenpopulation (Non-Alcoholic Steatohepatitis); A2: Intervention (GS-6624)
(86)	2012-003073-26	A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinical Studies for the Treatme.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003073-26	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(87)	2012-003333-42	A Phase II Randomized, Dose Ranging, Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Doses of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon alfa-2b and R.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003333-42	A2: Intervention (MK-5172)
(88)	2012-003340-72	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-5172 in Combination with Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003340-72	A2: Intervention (MK-5172)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(89)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003354-89	A2: Intervention (MK-5172)
(90)	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 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43	A2: Intervention (Sofosbuvir + GS5885)
(91)	2012-003533-41	A Phase III, Randomised, Partially Double-Blind and Placebo-Controlled Study of BI 207127 in Combination with Faldaprevir and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype 1 HCV Infec.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003533-41	A2: Intervention (BI-207127)
(92)	2012-003535-27	A phase III randomised, partially double-blind and placebo-controlled study of BI 207127 in combination with faldaprevir and ribavirin for chronic genotype 1 hepatitis C infection in an extended p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003535-27	A2: Intervention (BI-207127)
(93)	2012-004154-28	A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2, 3 and 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-i.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004154-28	A2: Intervention (Sofosbuvir)
(94)	2012-004879-38	A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, TWO-ARM, PHASE III NEOADJUVANT STUDY EVALUATING TRASTUZUMAB EMTANSINE PLUS PERTUZUMAB COMPARED WITH CHEMOTHERAPY PLUS TRASTUZUMAB AND PERTUZUMAB FOR PATIENTS EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004879-38	A1: Patientenpopulation (Mammakarzinom); A2: Intervention (Trastuzumab)
(95)	2012-005591-33	Response-guided triple therapy using boceprevir in combination with PEGIFN/RBV in HIV/HCV coinfectd patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005591-33	A2: Intervention (Boceprevir)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(96)	2013-000626-63	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	A1: Patientenpopulation (Hepatitis B); A2: Intervention (Tenofovir)
(97)	2013-000636-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	A1: Patientenpopulation (Hepatitis B); A2: Intervention (Tenofovir)
(98)	2013-001081-42	Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination - The HepNet Acute HCV IV Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001081-42	A2: Intervention (Sofosbuvir/Ledipasvir)
(99)	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 ha.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002802-30	A2: Intervention (Sofosbuvir + GS5885)
(100)	2013-002897-30	A Phase 2b Open-Label Study of 200 mg or 400 mg Sofosbuvir+RBV for 24 Weeks in Genotype 1 or 3 HCV-Infected Subjects with Renal Insufficiency. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002897-30	A2: Intervention (Sofosbuvir)
(101)	2013-004213-41	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 + MK-8742 + Ribavirin ® in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection who failed prior Dire.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004213-41	A2: Intervention (MK-5172)
(102)	2014-000137-22	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000137-22	A2: Intervention (MK-5172)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(103)	2014-000824-12	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Subjects who have Failed Prior Treatment with Pegylated Interferon and Ribavi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000824-12	A2: Intervention (MK-5172)
(104)	2014-001683-35	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Subjects with Chronic.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001683-35	A2: Intervention (Sofosbuvir/GS-5816)
(105)	2014-001953-18	An Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ ABT-450/ Ritonavir and Dasabuvir in Adults with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001953-18	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(106)	2014-002121-35	A Phase 2, Open Label Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) Tablet for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients with Chroni.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002121-35	A2: Intervention (Sofosbuvir/Ledipasvir)
(107)	2014-002283-32	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort, Single-Arm Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Ribavirin in Adolescents and Children with Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002283-32	A2: Intervention (Sofosbuvir)
(108)	2014-004111-37	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT 333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Patient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Cirrhosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004111-37	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(109)	2014-004268-38	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Coadministered with ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004268-38	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
WHO ICTRP			
(110)	EUCTR2011-005393-32-GB	A study to evaluate the safety and effect of treatment with experimental antiviral drugs in combination with peginterferon a-2a and ribavirin in people with hepatitis C virus who did not respond to treatment in a previous AbbVie or Abbott combination study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005393-32-GB	A2: Intervention (Ombitasvir + Paritaprevir in Kombination mit peg-IFN)
(111)	EUCTR2011-005762-38-ES	A Study to Evaluate the Safety and Effect of Co-administration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005762-38-ES	A2: Intervention (Ombitasvir + Paritaprevir)
(112)	EUCTR2014-001953-18-BE	An open-label study to evaluate the safety and efficacy of three experimental drugs (Ombitasvir/ ABT-450/ Ritonavir and Dasabuvir) in people with genotype 1b hepatitis C virus (HCV) and early liver damage. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001953-18-BE	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(113)	EUCTR2014-004111-37-HU	Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Patient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Cirrhosis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004111-37-HU	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(114)	NCT00696904	Study of ABT-333 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) + Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696904	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie)
(115)	NCT00768690	A Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ABT-333. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768690	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie oder in Kombination mit Ketoconazol)
(116)	NCT00850044	Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-450 With and Without Ritonavir to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00850044	A2: Intervention (Paritaprevir Monotherapie)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(117)	NCT00851890	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Multiple Doses of ABT-333 Alone and in Combination With Pegylated Interferon (pegIFN) and Ribavirin (RBV) in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00851890	A2: Intervention (Dasabuvir in Kombination mit Dual-Therapie)
(118)	NCT00895102	Bioavailability of ABT-333 Tablet Versus First in Human (FIH) Capsule Formulation and Safety, Tolerability and PK Study of Single Doses of ABT-333 in Healthy Volunteers. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00895102	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie)
(119)	NCT00909311	Study in Healthy Adults to Evaluate Effect of Food on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00909311	A2: Intervention (Paritaprevir Monotherapie)
(120)	NCT00909636	A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of the ABT-333 Tablet. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00909636	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie)
(121)	NCT00919490	A Study of Single Dose of ABT-333 in Healthy Male Adults. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00919490	A2: Intervention (Dasabuvir Monotherapie)
(122)	NCT00931281	Study in Healthy Adults to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00931281	A2: Intervention (Paritaprevir Monotherapie)
(123)	NCT01074008	A Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ABT-450, ABT-333 and ABT-072. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074008	A2: Intervention (Paritaprevir, Dasabuvir, ABT-072 in Kombination mit peg-IFN/RBV)
(124)	NCT01181427	Study of ABT-267 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01181427	A2: Intervention (Ombitasvir Monotherapie oder in Kombination mit CYP450 Inhibitor)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(125)	NCT01221298	A Pilot Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) Dosed in Combination With ABT-072 and Ribavirin (RBV). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01221298	A2: Intervention (Paritaprevir in Kombination mit ABT-072)
(126)	NCT01306617	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-333 and Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve and Non-responder Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01306617	A2: Intervention (Paritaprevir in Kombination mit Dasabuvir)
(127)	NCT01314261	Study of ABT-267 in Treatment Naïve Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01314261	A2: Intervention (Ombitasvir Kombination mit Dual-Therapie)
(128)	NCT01458535	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) When Given Together With ABT-267 and With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Subjects With Genotype 1, 2 or 3 Chronic Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458535	A2: Intervention (Ombitasvir + Paritaprevir)
(129)	NCT01464827	A Study of ABT-450 With Ritonavir and ABT-267 and/or ABT-333 With and Without Ribavirin in Genotype 1 HCV Infected Subjects. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01464827	A2: Intervention (abweichende Dosierung)
(130)	NCT01563536	Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ABT-267 in HCV Infected Subjects. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01563536	A2: Intervention (Ombitasvir Monotherapie danach Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir)
(131)	NCT01672983	A Study to Evaluate ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01672983	A2: Intervention (Ombitasvir + Paritaprevir)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(132)	NCT01773070	A Follow up Study Designed to Obtain Long Term Data on Subjects Who Either Achieved a Sustained Virologic Response or Did Not Achieve a Sustained Virologic Response in an Abbott Sponsored Hepatitis C Study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01773070	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(133)	NCT01995071	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of Multiple Doses of ABT-493 and ABT-530 in Adults With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995071	A2: Intervention (Vortherapie mit ABT-493 oder ABT-530, dann Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir)
(134)	NCT02023099	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Subgenotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023099	A2: Intervention (Ombitasvir + Paritaprevir)
(135)	NCT02023112	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT- 267 (ABT-450/r/ABT-267) in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023112	A1: Patientenpopulation (Genotyp-2); A2: Intervention (Ombitasvir + Paritaprevir)
(136)	NCT02068222	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of ABT-450/Ritonavir and ABT-530 Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 3 Hepatitis C (HCV) Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068222	A1: Patientenpopulation (Genotyp-3); A2: Intervention (Paritaprevir in Kombination mit ABT-530)
(137)	NCT02167945	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02167945	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(138)	NCT02207088	Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naïve HCV Genotype 1- Infected Adults With Chronic Kidney Disease. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207088	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)

#	NCT Number	Studientitel / Zugriffsdatum / URL	Ausschlussgrund
(139)	NCT02216422	A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Cirrhotic Adults With Genotype 1b Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02216422	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(140)	NCT02219477	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 With Ribavirin in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219477	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(141)	NCT02219490	A Study to Evaluate Long-term Outcomes Following Treatment With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219490	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
(142)	NCT02265237	A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir Co-administered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02265237	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
PharmNet.Bund			
(143)	2011-005393-32-4038273	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A2: Intervention (Ombitasvir + Paritaprevir in Kombination mit Studie peg-IFN)
(144)	2012-003073-26-4039130	A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinical Studies for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 03.11.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A7: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)

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 4-236 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 4-236 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-236 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MALACHITE-I

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit OBV/PTV/r+DSV ±RBV im Vergleich zu TVR+peg-IFN/RBV bei unvorbehandelten Erwachsenen mit chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase IIIb Studie im Zuteilungsverhältnis 2:1 für Arm A und Arm B und 2:2:1 für Arme C, D und E.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderung des Einschlusskriteriums 3: Patientinnen mit einem grenzwertigen humanen Choriongonadotropin (hCG) Ergebnis beim Screening und/oder am Tag 1 beim Studienbeginn müssen nicht notwendigerweise ausgeschlossen werden, bei: • dokumentierter Geschichte einer bilateralen Tubenligation, Hysterektomie, bilateralen Oophorektomie; oder • bestätigter Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch das follikelstimulierende Hormon [FSH] beim Screening). Änderung des Ausschlusskriteriums 9: Positives Testergebnis beim Drogen-Urin-Screening, mit Ausnahme angemessener Nutzung verschriebener oder nicht verschriebener Medikamente.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Männer und Frauen im Alter zwischen 18

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und 65 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. 2. Frauen: • Mindestens 1 kompletten Menstruationszyklus keinen Geschlechtsverkehr praktiziert; • Sexuell aktiv ausschließlich mit weiblichen Partner; Nicht im gebärfähigen Alter, definiert als: • Vor dem Screening seit mindestens 2 Jahren in der Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch den FSH-Spiegel); • Chirurgisch sterilisiert (definiert als bilaterale Tubenligatur, bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) oder vasktomierter Partner; Im gebärfähigen Alter und sexuell aktiv mit männlichen Partnern: • Mindestens 1 effektive Methode der Geburtenkontrolle während der Studiendauer (nach vorliegender Patienteninformation und Einwilligungserklärung (ICF) oder anderen Fachinformationen), beginnend mit dem Tag 1 bis 7 Monate nach Studienende oder RBV Fachinformation. (Hinweis: orale, topische, injizierbare oder implantierte hormonelle Kontrazeptiva dürfen während der Studie nicht verwendet werden.) 3. Frauen mit negativen Schwangerschaftstest: • Serumprobe ab dem Screening innerhalb 35 Tagen vor ersten Studienmedikation • Als Baseline (vor Studiendosis) durch eine Urinprobe; Patientinnen mit einem grenzwertigen hCG-Ergebnis beim Screening und/oder Tag 1 Studienbeginn, außer: • dokumentierte Geschichte einer bilateralen Tubenligatur, Hysterektomie, bilateralen Oophorektomie; oder • bestätigte Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter, und Postmenopausenstatus bestätigt durch FSH beim Screening). 4. Sexuell aktive Männer, die chirurgisch sterilisiert sind oder ausschließlich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		männliche Sexualpartner haben, oder mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter mindestens 2 wirksame Verhütungsmethoden verwenden (wie in ICF oder anderen Fachinformationen beschrieben) beginnend mit Tag 1 bis 7 Monate nach Studienende oder RBV-Fachinformation. 5. Patienten waren bereit und in der Lage, die Behandlungen und geplanten Besuche beim Prüfarzt für die Dauer der Studie wahrzunehmen und sich an das Protokoll zu halten. 6. Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 18 bis $< 38 \text{ kg/m}^2$ beim Screening. 7. Bereitschaft zu Erteilung einer schriftlichen datierten Einverständniserklärung vor dem ersten Screening oder studienspezifischen Verfahren. 8. Vor Studienbeginn wurde die chronische HCV-Infektion, wie folgt definiert: • Positiv für Anti-HCV-Antikörper (AK) oder HCV-RNA mindestens 6 Monate und positiv für HCV-RNA und anti-HCV-AK zum Zeitpunkt des Screenings; oder • Positiv für Anti-HCV-AK und HCV-RNA zum Zeitpunkt des Screening mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion (oder mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion vor Einschreibung in die Studie). 9. Screening bestätigte HCV-Genotyp-1a oder 1b-Infektion. 10. Per lokalen Therapiestandard, dokumentierte Ergebnisse wie folgt: • Eine Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während des Screenings zeigt das Fehlen von Leberzirrhose, z. B. durch einen METAVIR-Score ≤ 3 oder einen Ishak-Score ≤ 4; • FibroTest-Score $\leq 0,72$ und Aspartat-Aminotransferase (AST)-Thrombozyten-Verhältnis-Index (APRI) ≤ 2; • FibroScan $< 9,6 \text{ kPa}$; Patienten mit einem nicht-qualifizierenden FibroTest/APRI oder FibroScan-Ergebnis können nur in die Studie eingeschlossen werden, wenn eine qualifizierte Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während der Screening durchgeführt wurde. 11. Patienten mit Plasma HCV-RNA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		>10.000 IU/mL beim Screening. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorgeschichte von schweren, lebensbedrohlichen oder anderen Überempfindlichkeit auf Arzneimittel. 2. Verwendung jeglicher pflanzlicher Präparate (einschließlich Mariendistel) innerhalb von 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor erster Studiendosis. 3. Frauen, die schwanger sind oder planen schwanger zu werden innerhalb von 7 Monaten (oder laut RBV-Fachinformation) nach letzter Studienmedikation. 4. Vorgeschichte von Drogen- und Alkoholmissbrauch (innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn), der die Einhaltung des Protokolls verhindern kann. 5. Positive Testergebnisse für das Hepatitis Bs-Antigen (HBsAg) oder Antikörper gegen das humane Immundefizienz Virus (HIV-AK). 6. Patienten mit HCV-Infektion beim Screening, die nicht Genotyp-1 oder einer Ko-Infektion mit anderen Genotypen entspricht 7. Verwendung aller unten aufgeführten Medikamente, als auch Kontraindikationen für r und RBV innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt): Kontraindizierte Medikamente - Alfuzosin - Antiarrhythmika (Klasse Ia und III) - Amiodaron - Astemizol - Atorvastatin - Bepiridil - Bosentan - Buprenorphin - Carbamazepin - Chinidin - Cisaprid - Clarithromycin - Conivaptan - Domperidon - Dronedaron

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Efavirenz - Elepriptan - Eplerenon - Everolimus - Fusidinsäure - Gemfibrozil - Itraconazol - Johanniskraut - Ketoconazol - Lovastatin - Methadon - Midazolam (oral) - Mifepriston - Modafinil - Montelukast - Mutterkornalkaloide - Nefazodon - Phenobarbital - Phenytoin - Pimozid - Pioglitazon - Propafenon - Quercetin - Rifabutin - Rifampin - Rosiglitazon - Salmeterol - Sildenafil - Simvastatin - Tadalafil - Telithromycin - Terfenadin - Triazolam - Trimethoprim - Troglitazon - Troleandomycin - Voriconazol - Hormonale Kontrazeptiva Nicht alle kontraindizierten Medikamente für TVR, r, peg-IFN α-2a und RBV sind gelistet. Die komplette Liste der kontraindizierten Medikamente befindet sich in der Fachinformation von TVR, r, peg-IFN α-2a und RBV. 8. Verwendung von starken Inhibitoren oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Induktoren von Cytochrom P450 (CYP)3A und Inhibitoren von CYP2C8 innerhalb von 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) der jeweiligen Medikamente vor Studienbeginn. 9. Positives Testergebnis beim Drogen-Urin-Screening auf Opiate, Barbiturate, Amphetamine, Kokain, Benzodiazepine, Phencyclidin, Propoxyphen oder Alkohol, mit Ausnahme von einem positiven Ergebnis mit dokumentierten kurzfristigen Einsatz oder chronisch stabil von verschriebenen Medikamentenklassen oder ein einzelnes positives Ergebnis beim Urin-Screening auf Alkohol (Abschnitt 5.1.1.1 CSR). 10. Klinisch signifikante Anomalien, abgesehen von der HCV-Infektion, basierend auf den Ergebnissen einer Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, Vitalzeichen, Laborprofil und einem 12-Kanal-Elektrodiagramm (EKG), die den Patienten ungeeignet für die Studie machen. 11. Vorgeschichte von unkontrollierten Anfällen, unkontrollierter Diabetes mit einem Hämoglobin (A_{1C}) >8,5% beim Screening, aktive oder verdächtig bösartige Tumoren oder bösartige Tumoren (außer Basalzellkarzinom oder Zervixkarzinom in situ) in den letzten 5 Jahren. 12. Alle aktuellen oder vergangenen klinischen Anzeichen einer Leberzirrhose, wie Aszites oder Ösophagusvarizen oder vorherige Biopsie mit Anzeichen einer Zirrhose, z. B. ein METAVIR-Score >3 oder Ishak-Score >4. 13. Jede Ursache von Lebererkrankungen, ausgenommen chronische HCV-Infektion, wie folgt: • Hämochromatose • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Wilson-Krankheit • Autoimmun-Hepatitis • Alkoholbedingte Lebererkrankung • Medikamentenbedingte Lebererkrankung Steatose und Steatohepatitis bei einer Leberbiopsie gleichzeitig mit HCV-bezogenen Änderungen, sind keine Ausschlusskriterien, es sei denn die Steatohepatitis gilt als die Hauptursache für die Lebererkrankungen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		14. Vorgeschichte einer starken Depression innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn; Patienten mit einer aktuellen Depression, ausgenommen leichten Depressionen, welche durch eine stabile Therapie gut kontrolliert werden; Patienten mit einem Beck's Depression Index-II (BDI-II)-Score >21 beim Screening dürfen nicht teilnehmen. 15. Aktuelle oder vorherige Diagnose einer schweren Retinopathie oder klinisch signifikant schweren Augenkrankheit. 16. Screening-Laboranalysen mit einem der folgenden abnormalen Laborergebnisse: • Alanin-Aminotransferase (ALT) >5 × obere Normgrenze (ULN) • AST >5 × ULN • Berechnete Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Methode) <60 mL/min • Albumin <Untere Normgrenze (LLN) • Prothrombin-Zeit/International Normalized Ratio (INR) >1,5. Patienten mit einer bekannten geerbten Blutkrankheit können mit Genehmigung des Prüfarztes der AbbVie Studie eingeschrieben werden, wenn INR >1,5 • Hämoglobin <LLN • Thrombozyten <120.000 Zellen pro mm³ • Absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten (ANC) <1.500 Zellen/μL (<1.200 Zellen/μL für schwarze Patienten oder Patienten afrikanischen Abstammung) • Indirektes Bilirubin >1,5 x ULN und direktes Bilirubin >ULN • Kalium <3,5 mmol/L • Thyreoidstimulierendes Hormon (TSH)-Wert außerhalb der Norm 17. Klinisch signifikant abnormales EKG oder EKG mit QT-Intervall für eine korrigierte Herzrate unter der Verwendung der Fridericia-Korrekturformel >450 msek beim Screening oder Tag 1 der Studie (vor Dosierung). 18. Einnahme jeglicher Prüfpräparate innerhalb einer Zeitspanne von 10 Halbwertszeiten des Produkts, wenn bekannt, oder mindestens 6 Wochen vor der Verabreichung des zu untersuchenden Medikaments. 19. Entscheidung des Prüfarztes, den Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		für den Erhalt von OBV, DSV, PTV/r, TVR, peg-IFN oder RBV für ungeeignet zu halten. 20. Vorherige Verwendung von Prüfpräparaten oder im Handel erhältlichen Anti-HCV-Agentien, einschließlich vorheriger Kontakt zu TVR, Boceprevir (BOC), PTV, OBV, DSV und/oder peg-IFN/RBV. Probanden, die zuvor an Studien von experimentellen Anti-HCV-Agentien teilgenommen haben, konnten mit Zustimmung des Prüfarztes eingeschrieben werden, wenn sie dokumentieren konnten, dass sie nur ein Placebo erhielten. Gleichzeitige Teilnahme an nicht-interventionellen, epidemiologischen oder Register-Studien konnten mit Zustimmung des Prüfarztes erlaubt werden. 21. Verwendung von Kolonie stimulierenden Faktoren, wie Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) oder Erythropoietin, innerhalb 2 Monaten nach Screening-Periode. 22. Unkontrollierte klinisch signifikante Herz-, Atemwegs-(außer milden Asthma), Leber-(außer HCV-Erkrankung), Magen-Darm-, hämatologischen oder psychiatrischen Krankheiten oder Störungen oder eine unkontrollierte medizinische Krankheit, die nicht in Beziehung mit der Hepatitis Erkrankung stehen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	55 Untersuchungsstandorte
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV) (GT-1a):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich + RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen <u>Arm B (TVR+peg-IFN/RBV) (GT-1a):</u> TVR: 750 mg alle 8 Stunden +peg-IFN: 180 µg wöchentlich (subkutan) +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen, gefolgt von einer peg-IFN+RBV-Therapie von 12 oder 36 Wochen, per TVR-Fachinformation <u>Arm C (OBV/PTV/r+DSV +RBV) (GT-1b):</u> OBV/PTV/r:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen <u>Arm D (OBV/PTV/r+DSV) (GT-1b):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich für 12 Wochen <u>Arm E (TVR+peg-IFN/RBV) (GT-1b):</u> TVR: 750 mg alle 8 Stunden +peg-IFN: 180 µg wöchentlich (subkutan) +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen, gefolgt von einer peg-IFN+RBV-Therapie von 12 oder 36 Wochen, per TVR-Fachinformation RBV-Dosierung gewichtsbasiert, z. B. <75 Kg = 1.000 mg zweimal täglich oder ≥75 Kg = 1.200 mg 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	<u>Primärer Endpunkt:</u> Patientenanteil mit SVR₁₂ (HCV-RNA < nicht quantifizierbar [LLOQ] 12 Wochen nach letzten Studienmedikation). <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Mittlere Veränderung des SF-36v2 (mentaler Summenscore) - Mittlere Veränderung des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) - Patientenanteil mit einer SVR₁₂ - Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach und HCV-RNA <LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA ≥LLOQ am Ende der Behandlung) - Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR₁₂, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA <LLOQ am Ende der Behandlung.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplant wurden 314 Patienten mit 66 Patienten in Arm A und 33 Patienten in Arm B mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion (Zuteilungsverhältnis 2:1), 86 Patienten in Arm C, 86 Patienten in Arm D und 43 Patienten in Arm E mit HCV-Genotyp-1b-Infektion (Zuteilungsverhältnis 2:2:1). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt SVR₁₂ wird für jeden Behandlungsarm und jeden HCV-Genotyp berechnet. Für den Vergleich der HCV-Genotyp-1a, basierend auf einer -10,5% Nicht-Unterlegenheitstoleranz, einem 2-seitigen Signifikanzniveau $\alpha=0,05$, und einer angenommen 91% SVR-Rate in Arm A und 74% SVR-Rate in Arm B (basiert auf einer Punktschätzung, bei unvorbehandelten GT-1a-Patienten ohne Zirrhose, einer Metaanalyse der SVR₂₄-Rate in ADVANCE und ILLUMINATE [233, 234] mit einer 2%-Adjustierung der zirrhotischen Patienten in dieser Studie). Die Fallzahl von 33 Patienten in Arm B und 66 Patienten in Arm A wurde mit einer annähernden 90% Power berechnet um Nicht-Unterlegenheit von Arm A im Vergleich zu Arm B, bei HCV-Genotyp-1a-Patienten, zeigen zu können. Für den Vergleich der HCV-Genotyp-1b-Patienten, basierend auf einer -10,5% Nicht-Unterlegenheitstoleranz, einem 2-seitigen Signifikanzniveau $\alpha=0,05$, und einer angenommen 93% SVR-Rate in Arm C/D und 82% SVR-Rate in Arm E (basiert auf einer Punktschätzung, bei unvorbehandelten GT-1b-Patienten ohne Zirrhose, einer Metaanalyse der SVR₂₄-Rate in ADVANCE und ILLUMINATE [233, 234] mit einer einfachen Adjustierung der zirrhotischen Patienten in dieser Studie). Die Fallzahl von 43 Patienten in Arm E und 86 Patienten in Arm C/D wurde mit einer annähernden 90% Power berechnet um Nicht-Unterlegenheit von Arm C/D im Vergleich zu Arm E, bei HCV-Genotyp-1b-Patienten, zeigen zu können. Patienten, die keine Daten zu Post-Behandlungswoche 12 hatten, wurden als Versager für SVR₁₂ gezählt, so dass keine Adjustierung für Dropout angewendet wurde. Die Nicht-Unterlegenheitstoleranz basiert auf dem Vergleich der SVR-Raten der unvorbehandelten Patienten ohne Zirrhose in ADVANCE [233]. Laut TVR Charakteristika lag die SVR-Rate der Patienten ohne Zirrhose bei 78,9% in der TVR+peg-IFN/RBV-Therapie und 46,5% in der PBO+peg-IFN/RBV-Therapie mit einer Differenz 32,5% [95%-KI:25,2%;39,3%].

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Toleranz von -25,2% zeigt einen Vorteil für das AbbVie Regime gegenüber dem peg-IFN/RBV-Regime in ADVANCE [233]. Die Nicht-Unterlegenheitstoleranz von -10,5% gewährleistet eine 60% von TVR+peg-IFN/RBV im Vergleich zu peg-IFN/RBV.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimanalyse des patientenberichteten Endpunkts gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Ende der Behandlung (Woche 12 für Arm A, C und D und Woche 24 oder Woche 48 für Arm B und E) ist geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Randomisierung mittels IRT (Interactive-Response-Technology).
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifiziert nach: IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC)
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 IRT.
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?	Randomisierung mittels IRT.
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. a) nein b) nein c) nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulation <u>Intention-to-Treat (ITT) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der Randomisierung. <u>Safety (SAS) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. Wirksamkeitsanalyse <u>Primärer Wirksamkeitsanalyse:</u> Vergleich der Patientenanteile mit SVR₁₂ (HCV-RNA <LLOQ 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation). Verglichen werden Arm A und Arm B, mit HCV-Genotyp-1a-Patienten, und Arm D und Arm E, mit HCV-Genotyp-1b-Patienten. Um eine Nicht-Unterlegenheit der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV ±RBV gegenüber TVR+peg-IFN/RBV, für die SVR₁₂-Rate, zeigen zu können, werden die Patientenanteile der SVR₁₂ in jedem Arm und deren zweiseitige 95%-Konfidenzintervall (KI), für die Differenzen der SVR₁₂-Raten (Arm A minus Arm B, bei HCV-Genotyp-1a-Patienten und Arm D minus Arm E, bei HCV-Genotyp-1b-Patienten) berechnet (mittels Normalverteilungsapproximation der Binomialverteilung). Wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI der Differenz über der Nicht-Unterlegenheitstoleranzgrenze von -10,5% liegt wird der Interventionsarm als Nicht-Unterlegen angesehen. <u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u> • Mittlere Veränderung des SF-36v2 (mentaler Summscore) von Baseline bis zur Ende der Behandlung (Überlegenheit). • Mittlere Veränderung des SF-36v2 (körperlicher Summscore) von Baseline bis zur Ende der Behandlung (Überlegenheit). • Patientenanteil mit einer SVR₁₂ (Überlegenheit) • Patientenanteil mit SVR₁₂ (Nicht-Unterlegenheit; gilt nur für Genotyp-1b-Patienten, der Arm wurde für die primäre Analyse nicht ausgewählt (Arm C). • Patientenanteil mit SVR₁₂ (Überlegenheit; gilt nur für Genotyp-1b-Patienten, der Arm wurde für die primäre Analyse nicht ausgewählt (Arm C). • Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach und HCV-RNA <LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA ≥LLOQ am Ende der Behandlung).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR₁₂, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA $<$LLOQ am Ende der Behandlung.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC), (CC, CT oder TT) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<55 Jahre, ≥ 55 Jahre) • Ethnizität (hispanisch, keine Ethnizität) • Geografische Region (Südamerika, Kanada, Europa oder Australien), Länder und Zentren (aufgrund der geringen Fallzahlen in den einzelnen Zentren werden nur deskriptive Zusammenfassungen für Zentren dargestellt) • BMI (<25 kg/m², ≥ 25 kg/m²) • HCV-RNA zu Baseline (<800.000 IU/mL, ≥ 800.000 IU/mL) • IP-10 zu Baseline (<600 ng/L, ≥ 600 ng/L) • HOMA-IR zu Baseline (<3 mU x mmol/L², ≥ 3 mU x mmol/L²) • METAVIR-Score zu Baseline (F0 - F1, F2 oder $\geq$F3) • Vorgeschichte Diabetes (ja, nein) • Vorgeschichte Depression oder bipolaren Störung (ja, nein) • Vorgeschichte Gerinnungsstörung (ja, nein) • Ehemaliger Konsument von Injektionsdrogen (ja, nein) • Patienten mit RBV-Dosismedikation (ja, nein)
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	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV)(GT-1a):</u> a) 69 Patienten b) 69 Patienten c) 67 Patienten <u>Arm B (TVR+peg-IFN/RBV)(GT-1a):</u> a) 34 Patienten b) 34 Patienten c) 28 Patienten <u>Arm C (OBV/PTV/r+DSV +RBV)(GT-1b):</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		a) 84 Patienten b) 84 Patienten c) 84 Patienten <u>Arm D (OBV/PTV/r+DSV)(GT-1b):</u> a) 83 Patienten b) 83 Patienten c) 83 Patienten <u>Arm E (TVR+peg-IFN/RBV)(GT-1b):</u> a) 41 Patienten b) 41 Patienten c) 41 Patienten
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	Nicht bekannt, da Studie laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

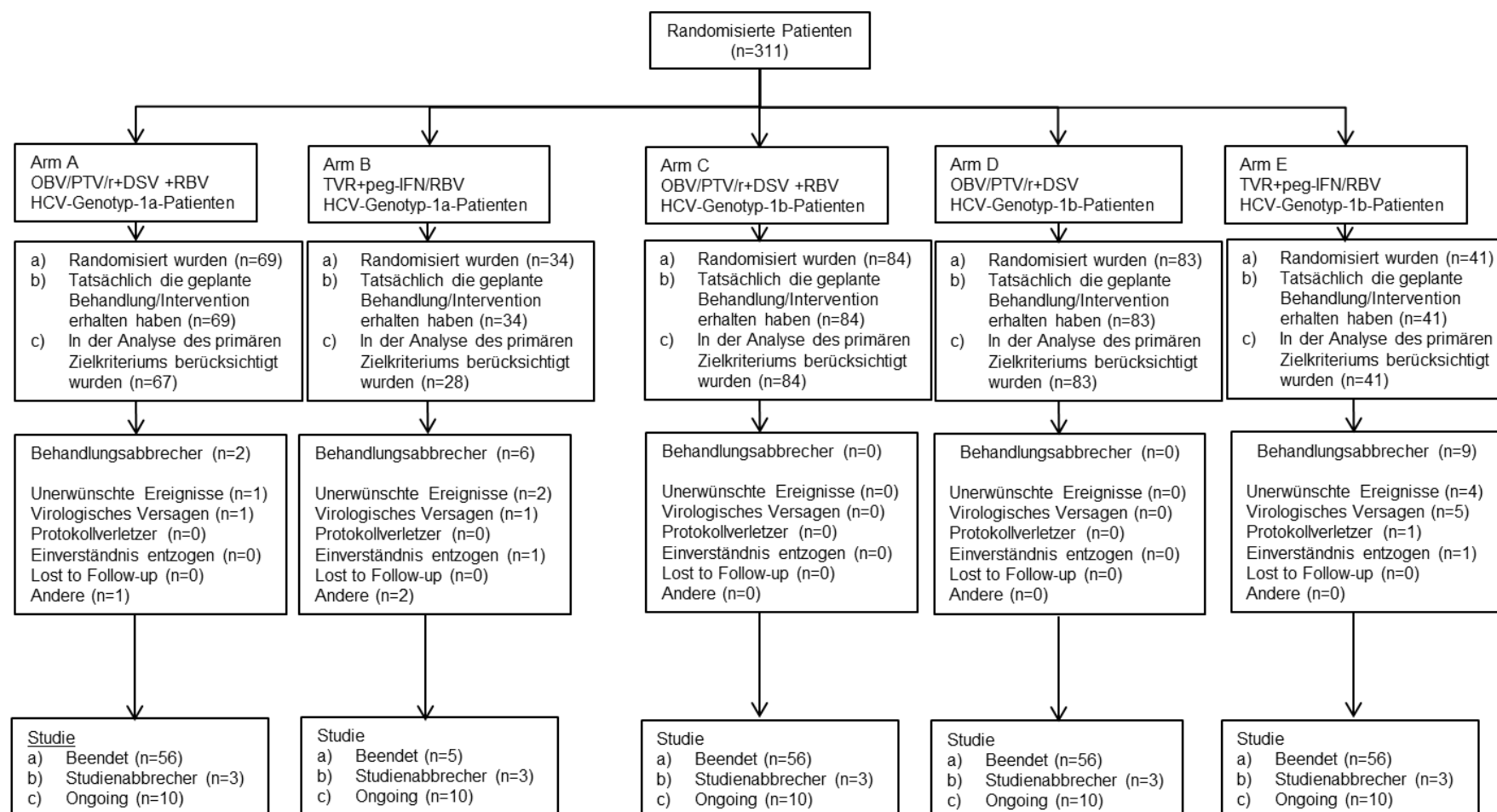


Abbildung 6 (Anhang): Patientenfluss der Studie MALACHITE-I

Tabelle 4-237 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MALACHITE-II

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit OBV/PTV/r+DSV +RBV im Vergleich zu TVR+peg-IFN/RBV bei vorbehandelten Erwachsenen mit chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase IIIb Studie im Zuteilungsverhältnis 2:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Verbot von hormonbasierten Verhütungsmethoden, da diese nicht wirksam sein können, wenn sie gemeinsam mit der Studienmedikation eingenommen werden und mit einem erhöhten Risiko für eine Alanin-Aminotransferase (ALT)-Erhöhung assoziiert sein könnten. Anpassung des Verhältnisses von HCV-Genotyp-1a versus -1b bei der Stratifizierung, um die Populationen in den geografischen Regionen, die in dieser Studie vertreten sind, widerzuspiegeln Änderung des Einschlusskriteriums 3: Patientinnen mit einem grenzwertigen humanen Choriongonadotropin (hCG) Ergebnis beim Screening und/oder Tag 1 beim Studienbeginn sollen nicht notwendigerweise ausgeschlossen werden, bei: • dokumentierter Geschichte einer bilateralen Tubenligation, Hysterektomie, bilateralen Oophorektomie; oder • bestätigter Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch das follikelstimulierende Hormon [FSH] beim Screening). Änderung des Ausschlusskriteriums 9: Positives Testergebnis auf Drogen-Urin-Screening, mit Ausnahme von angemessener Nutzung von verschriebenen oder nicht verschriebenen Medikamenten
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Männer und Frauen im Alter zwischen 18

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und 65 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. 2. Frauen: Nicht im gebärfähigen Alter, definiert als: • Vor dem Screening seit mindestens 2 Jahren in der Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch den FSH-Spiegel); • Chirurgisch sterilisiert (definiert als bilaterale Tubenligatur, bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) oder vasktomierter Partner; • Mindestens 1 kompletten Menstruationszyklus keinen Geschlechtsverkehr praktiziert; • Sexuell aktiv ausschließlich mit weiblichen Partnern. Im gebärfähigen Alter und sexuell aktiv mit männlichen Partnern: • Mindestens 1 effektive Methode der Geburtenkontrolle zum Zeitpunkt des Screenings und 2 effektive Methoden der Geburtenkontrolle während der Studiendauer (nach vorliegender Patienteninformation und Einwilligungserklärung (ICF) oder anderen Fachinformationen) beginnend mit dem ersten Tag und bis 7 Monate nach Studienende oder RBV-Fachinformation. (Hinweis: orale, topische, injizierbare oder implantierte hormonelle Kontrazeptiva dürfen während der Studie nicht verwendet werden.) 3. Frauen mit negativen Schwangerschaftstest: • Serumprobe ab dem Screening innerhalb 35 Tagen vor ersten Studienmedikation • Als Baseline (vor Studiendosis) durch eine Urinprobe Patientinnen mit einem grenzwertigen hCG-Ergebnis beim Screening und/oder Tag 1 Studienbeginn, außer: • dokumentierte Geschichte einer bilateralen Tubenligatur, Hysterektomie, bilateralen Oophorektomie; oder • bestätigte Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter, und Postmenopausenstatus bestätigt durch FSH beim Screening).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Sexuell aktive Männer, die chirurgisch sterilisiert sind oder ausschließlich männliche Sexualpartner haben oder mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter mindestens 2 wirksame Verhütungsmethoden verwenden (wie in ICF oder anderen Fachinformationen beschrieben) beginnend mit Tag 1 und bis 7 Monate nach Studienende oder nach RBV-Fachinformation. 5. Patienten sollten dokumentieren können, dass sie eine vorherige peg-IFN/RBV-Kombinationstherapie erhalten haben und einer der folgenden Kategorien zugeordnet werden können: <u>Null-Responder:</u> • Erhielten mindestens 12 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten keinen HCV-RNA-Abfall von $2 \log_{10}$ IU/mL in Woche 12 (Wochen 10 - 16); oder • Erhielten mindestens 4 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten einen HCV-RNA-Abfall $<1 \log_{10}$ IU/mL in Woche 4 (≥ 25 Tage); oder <u>Partial-Responder:</u> Erhielten mindestens 20 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten einen HCV-RNA-Abfall $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL in Woche 12 (Wochen 10 - 16), aber fielen nicht unter die HCV-RNA-Nachweisbarkeitsgrenze. <u>Relapser:</u> Erhielten mindestens 36 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und fielen unter die HCV-RNA-Nachweisbarkeitsgrenze, ohne weitere Evidenz bis zum Ende der Behandlung, jedoch nachweisbar bis 52 Wochen in der Follow-up-Phase. Die Viruslast der vorherigen Art der Non-Response sollte durch die vorherige peg-IFN/RBV-Behandlung dokumentiert sein. Die peg-IFN/RBV-Therapie sollte mindestens 2 Monate vor dem Screening abgeschlossen sein. 6. Patienten waren bereit und in der Lage, die Behandlungen und geplanten Besuche beim Prüfartz für die Studiendauer wahrzunehmen und sich an das Protokoll zu halten. 7. Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 18 bis $<38 \text{ kg/m}^2$ beim Screening. 8. Bereitschaft zu Erteilung einer schriftlichen datierten Einverständniserklärung vor dem ersten Screening oder studienspezifischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verfahren. 9. Vor Studienbeginn wurde die chronische HCV-Infektion, wie folgt definiert: • Positiv für Anti-HCV-Antikörper (AK) oder HCV-RNA mindestens 6 Monate und positiv für HCV-RNA und anti-HCV-AK zum Zeitpunkt des Screenings; oder • Positiv für Anti-HCV-AK und HCV-RNA zum Zeitpunkt des Screenings mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion. 10. Screening bestätigt HCV-Genotyp-1-Infektion. 11. Per lokalen Therapiestandard, dokumentierte Ergebnisse wie folgt: • Eine Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während des Screenings zeigt das Fehlen von Leberzirrhose, z. B. durch METAVIR-Score ≤ 3 oder Ishak-Score ≤ 4; oder • FibroTest-Score $\leq 0,72$ und Aspartat-Aminotransferase (AST)-Thrombozyten-Verhältnis-Index (APRI) ≤ 2; oder • FibroScan $< 9,6$ kPa; Patienten mit einem nicht-qualifizierenden FibroTest/APRI oder FibroScan-Ergebnis können nur in die Studie eingeschlossen werden, wenn eine qualifizierte Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während der Screening durchgeführt wurde. 12. Patienten mit Plasma HCV-RNA > 10.000 IU/mL beim Screening. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorgeschichte von schweren, lebensbedrohlichen oder andere signifikanten Überempfindlichkeit auf Arzneimittel. 2. Verwendung jeglicher pflanzlicher Präparate (einschließlich Mariendistel) innerhalb von 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor der ersten Studiendosis. 3. Frauen, die schwanger sind oder planen schwanger zu werden, stillen, oder Männer mit Partnerinnen die schwanger sind oder planen schwanger zu werden innerhalb von 7 Monaten (oder laut RBV-Fachinformation) nach letzter Studienmedikation. 4. Nachweislicher Drogen- und Alkoholmissbrauch (innerhalb 6 Monaten vor Studienmedikation), der die Einhaltung des Protokolls verhindern kann.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Positive Testergebnisse für das Hepatitis Bs-Antigen (HBsAg) oder Antikörper gegen das humane Immundefizienz Virus (HIV-AK). 6. Patienten mit HCV-Infektion beim Screening, die nicht Genotyp-1 oder einer Ko-Infektion mit anderen Genotypen entspricht. 7. Verwendung aller unten aufgeführten Medikamente, als auch Kontraindikationen für r und RBV innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt): Kontraindizierte Medikamente • Alfuzosin • Antiarrhythmika (Klasse Ia und III) • Amiodaron • Astemizol • Atorvastatin • Bepridil • Bosentan • Buprenorphin • Carbamazepin • Chinidin • Cisaprid • Clarithromycin • Conivaptan • Domperidon • Dronedaron • Efavirenz • Eleptriptan • Eplerenon • Everolimus • Fusidinsäure • Gemfibrozil • Itraconazol • Johanniskraut • Ketoconazol • Lovastatin • Methadon • Midazolam (oral) • Mifepriston • Modafinil • Montelukast • Mutterkornalkaloide • Nefazodon

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Phenobarbital • Phenytoin • Pimozid • Pioglitazon • Propafenon • Quercetin • Rifabutin • Rifampin • Rosiglitazon • Salmeterol • Sildenafil • Simvastatin • Tadalafil • Telithromycin • Terfenadin • Triazolam • Trimethoprim • Troglitazon • Troleandomycin • Voriconazol • Hormonale Kontrazeptiva Nicht alle kontraindizierten Medikamente mit TVR, r, peg-IFN und RBV sind gelistet. Die komplette Liste der kontraindizierten Medikamente befindet sich in der Fachinformation von TVR, r, peg-IFN und RBV. 8. Verwendung von starken Inhibitoren oder Induktoren wie Cytochrom P450 (CYP)3A und Inhibitoren wie CYP2C8 innerhalb 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor Studienmedikation. 9. Positives Testergebnis beim Drogen-Urin-Screening auf Opiate, Barbiturate, Amphetamine, Kokain, Benzodiazepine, Phencyclidin, Propoxyphen oder Alkohol, mit Ausnahme von einem positiven Ergebnis mit dokumentierten kurzfristigen Einsatz oder chronisch stabil von verschriebenen Medikamentenklassen oder ein einzelnes positives Ergebnis des Urin-Screenings auf Alkohol (Abschnitt 5.1.1.1 CSR). 10. Klinisch signifikante Anomalien, abgesehen von der HCV-Infektion, basierend auf den Ergebnissen einer Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, Vitalzeichen, Laborprofil und einem 12-Kanal-Elektrodiagramm (EKG), die den Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ungeeignet für die Studie machen. 11. Vorgeschichte von unkontrollierten Anfällen, unkontrollierter Diabetes mit einem Hämoglobin (A_{1c}) >8,5% beim Screening, aktive oder verdächtig bösartige Tumoren oder bösartige Tumoren (außer Basalzellkarzinom oder Zervixkarzinom in situ) in den letzten 5 Jahren. 12. Alle aktuellen oder vergangenen klinischen Anzeichen einer Leberzirrhose, wie Aszites oder Ösophagusvarizen oder vorherige Biopsie mit Anzeichen einer Zirrhose, z. B. ein METAVIR-Score >3 oder Ishak-Score >4. 13. Jede Ursache von Lebererkrankungen, ausgenommen chronische HCV-Infektion, wie folgt: • Hämochromatose • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Wilson-Krankheit • Autoimmun-Hepatitis • Alkoholbedingte Lebererkrankung • Medikamentenbedingte Lebererkrankung Steatose und Steatohepatitis bei einer Leberbiopsie gleichzeitig mit HCV-bezogenen Änderungen, sind keine Ausschlusskriterien, es sei denn die Steatohepatitis gilt als die Hauptursache für die Lebererkrankungen. 14. Vorgeschichte einer starken Depression innerhalb 2 Jahren vor Studienbeginn; Patienten mit einer aktuellen Depression, ausgenommen leichten Depressionen, welche durch eine stabile Therapie gut kontrolliert werden; Patienten mit einem Beck's Depression Index-II (BDI-II)-Score von >21 beim Screening dürfen nicht teilnehmen. 14. Aktuelle oder vorherige Diagnose einer schweren Retinopathie oder klinisch signifikant schweren Augenkrankheit. 15. Screening-Laboranalysen mit einem der folgenden abnormalen Laborergebnisse: • ALT >5 × obere Normgrenze (ULN) • AST >5 × ULN • Berechnete Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Methode) <60 mL/min • Albumin < untere Normgrenze (LLN) • International Normalized Ratio (INR) >1,5. Patienten mit einer bekannten geerbten Blutkrankheit können mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Genehmigung des Prüfarztes der AbbVie Studie eingeschrieben werden, wenn INR >1,5 • Hämoglobin <LLN • Thrombozyten <120.000 Zellen pro mm³ • Absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten (ANC) <1.500 Zellen/μL (<1.200 Zellen/μL für schwarze Patienten oder Patienten afrikanischen Abstammung) • Indirektes Bilirubin >1,5 x ULN und direktes Bilirubin >ULN • Kalium <3,5 mmol/L • Thyreoidstimulierendes Hormon (TSH)-Wert außerhalb der Norm 16. Klinisch signifikant abnormales EKG oder EKG mit QT-Intervall für eine korrigierte Herzrate unter der Verwendung der Fridericia-Korrekturformel >450 msec beim Screening oder Tag 1 der Studie (vor Dosierung). 17. Einnahme jeglicher Prüfpräparate innerhalb einer Zeitspanne von 10 Halbwertszeiten des Produkts, falls bekannt, oder mindestens 6 Wochen vor der Verabreichung des zu untersuchenden Medikaments. 18. Entscheidung des Prüfarztes, den Patienten für OBV, DSV, PTV/r, TVR, peg-IFN, oder RBV-Erhalt für ungeeignet zu halten. 19. Aktuell eingeschrieben in einer anderen klinischen Studie, vorherige Einschreibung in diese Studie oder vorherige Verwendung von Prüfpräparaten oder im Handel erhältlicher Anti-HCV-Agentien (außer IFN und/oder peg-IFN/RBV) einschließlich vorheriger Kontakt zu TVR, Boceprevir (BOC), PTV, OBV oder DSV. Probanden, die zuvor an Studien von experimentellen Anti-HCV-Agentien teilgenommen haben, konnten mit Zustimmung des Prüfarztes eingeschrieben werden, wenn sie dokumentieren konnten, dass sie nur ein Placebo erhielten. Gleichzeitige Teilnahme an nicht-interventionellen, epidemiologischen oder Register-Studien konnten mit Zustimmung des Prüfarztes erlaubt werden. 20. Verwendung von Kolonie stimulierenden Faktoren, wie Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) oder Erythropoietin, innerhalb 2 Monaten nach der Screening-Periode. 21. Unkontrollierte klinisch signifikante Herz-, Atemwegs-(außer milden Asthma), Leber-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(außer HCV-Erkrankung), Magen-Darm-, hämatologischen oder psychiatrischen Krankheiten oder Störungen oder eine unkontrollierte medizinische Krankheit, die nicht in Beziehung mit der Hepatitis Erkrankung stehen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	35 Untersuchungsstandorte
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen <u>Arm B (TVR+peg-IFN/RBV):</u> TVR 750 mg alle 8 Stunden +peg-IFN 180 µg wöchentlich (subkutan) +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen gefolgt von einer peg-IFN+RBV-Therapie von 12 oder 36 Wochen, per TVR-Fachinformation RBV-Dosierung gewichtsbasiert, z. B. <75 Kg = 1.000 mg zweimal täglich oder ≥75 Kg = 1.200 mg 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	<u>Primärer Endpunkt:</u> Patientenanteil mit SVR₁₂ (HCV-RNA < nicht quantifizierbar [LLOQ] 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation). <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Mittlere Veränderung des SF-36v2 (mentaler Summenscore) • Mittlere Veränderung des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) • Patientenanteil mit einer SVR₂₄ (HCV-RNA <LLOQ Post-Behandlungswoche 24) • Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach und HCV-RNA <LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA ≥LLOQ am Ende der Behandlung) • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR₁₂, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA <LLOQ am Ende der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplant wurden 150 Patienten im Zuteilungsverhältnis 2:1 in Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV für 12 Wochen) und Arm B (TVR+peg-IFN/RBV für 12 Wochen, gefolgt von einer 12 oder 36-wöchigen peg-IFN/RBV-Therapie, per Fachinformation). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt SVR ₁₂ wird für jeden Arm bestimmt. Mit einer Fallzahl von 100 Patienten in Arm A und 50 Patienten in Arm B, um Überlegenheit von Arm A gegenüber Arm B zeigen zu können, sollte Arm A eine Power >85% erreichen mit einer SVR-Rate von 88% in Arm A und 64% in Arm B (basiert auf REALIZE-Daten für Patienten ohne Zirrhose) bei einer Annahme 20% frühere Relapser, 40% frühere Partial-Responder, 40% frühere Null-Responder, so dass 30% der Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion und einer SVR-Rate von 55%, und 70% der Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion und einer SVR-Rate von 68%, bei einem Signifikanzniveau $\alpha=0,05$. Patienten die keine Daten zu Post-Behandlungswoche 12 hatten, wurden als Versager für SVR ₁₂ gezählt, so dass keine Adjustierung für Dropout angewendet wurde.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimanalyse des patientenberichteten Endpunkts gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Ende der Behandlungsphase ist geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Randomisierung mittels IRT (Interactive-Response-Technology).
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifiziert nach: • Art der Response auf vorherige peg-IFN-Therapie (Null-Responder, Partial-Responder oder Relapser) • HCV-Subgenotyp (1a, nicht-1a)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung mittels IRT.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf	Randomisierung mittels IRT.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	Es handelt sich um eine offene Studie. a) nein b) nein c) nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulation <u>Intention-to-Treat (ITT) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der Randomisierung. <u>Safety (SAS) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. Wirksamkeitsanalyse <u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u> Vergleich der Patientenanteile mit SVR₁₂ (HCV-RNA <LLOQ 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation) zwischen Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV) und Arm B (TVR+peg-IFN/RBV) mittels eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlungsarm, log₁₀ HCV-RNA-Level zu Baseline, HCV-Subgenotyp (1a, nicht-1a), und Ansprechen auf eine vorherige peg-IFN/RBV-Therapie (Relapser, Partial- oder Null-Responder) als Einflussgrößen mit einem $\alpha=0,05$ Signifikanzniveau. Sollte eine logistische Regression aufgrund der Daten nicht möglich sein, wird ein Stratum adjustierter Mantel-Haenszel-Ansatz, mit HCV-Genotyp und Ansprechen auf eine vorherige peg-IFN/RBV-Therapie, verwendet. Zusätzlich soll die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen und deren zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall (mittels Normalverteilungsapproximation der Binomialverteilung) berechnet werden. <u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u> Mittlere Veränderung des SF-36v2 (mentaler

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Summenscore) von Baseline bis zur Ende der Behandlung • Mittlere Veränderung des SF-36v2 (körperlicher Summenscore) von Baseline bis zur Ende der Behandlung • Patientenanteil mit SVR₂₄ (HCV-RNA <LLOQ Post-Behandlungswoche 24) • Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach und HCV-RNA <LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA ≥LLOQ am Ende der Behandlung) • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR₁₂, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA <LLOQ am Ende der Behandlung.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Art der Response der vorherigen peg-IFN/RBV Behandlung (Null-Responder, Partial-Responder oder Relapser) • IL28B-Genotyp (CC, CT, TT) • HCV-Genotyp-1-Subtyp (1a, 1b, andere) • HCV-RNA zu Baseline (<800.000 IU/mL, ≥800.000 IU/mL) • IP-10 zu Baseline (<600 pg/mL oder ≥600 pg/mL) • HOMA-IR zu Baseline (<3 mU x mmol/L², ≥3 mU x mmol/L²) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<50 Jahre, ≥50 Jahre) • Rasse (schwarz, nicht-schwarz) • Ethnizität (hispanisch, keine Ethnizität) • Geografische Region (Südamerika, Europa oder Australien) • BMI (<25 kg/m², ≥25 kg/m²) • Patienten mit RBV-Dosismodifikation (ja, nein) • Vorgeschichte Diabetes (ja, nein) • Vorgeschichte einer Gerinnungsstörung (ja, nein) • Fibrosestatus zu Baseline (F0 - F1, F2, ≥F3) • Vorgeschichte einer Depression oder bipolaren Störung (ja, nein) • Ehemaliger Konsument von Injektionsdrogen (ja, nein)
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	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV):</u> a) 103 Patienten b) 101 Patienten c) 101 Patienten <u>Arm B (TVR+peg-IFN/RBV):</u> a) 51 Patienten b) 47 Patienten c) 32 Patienten
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	Nicht bekannt, da Studie laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

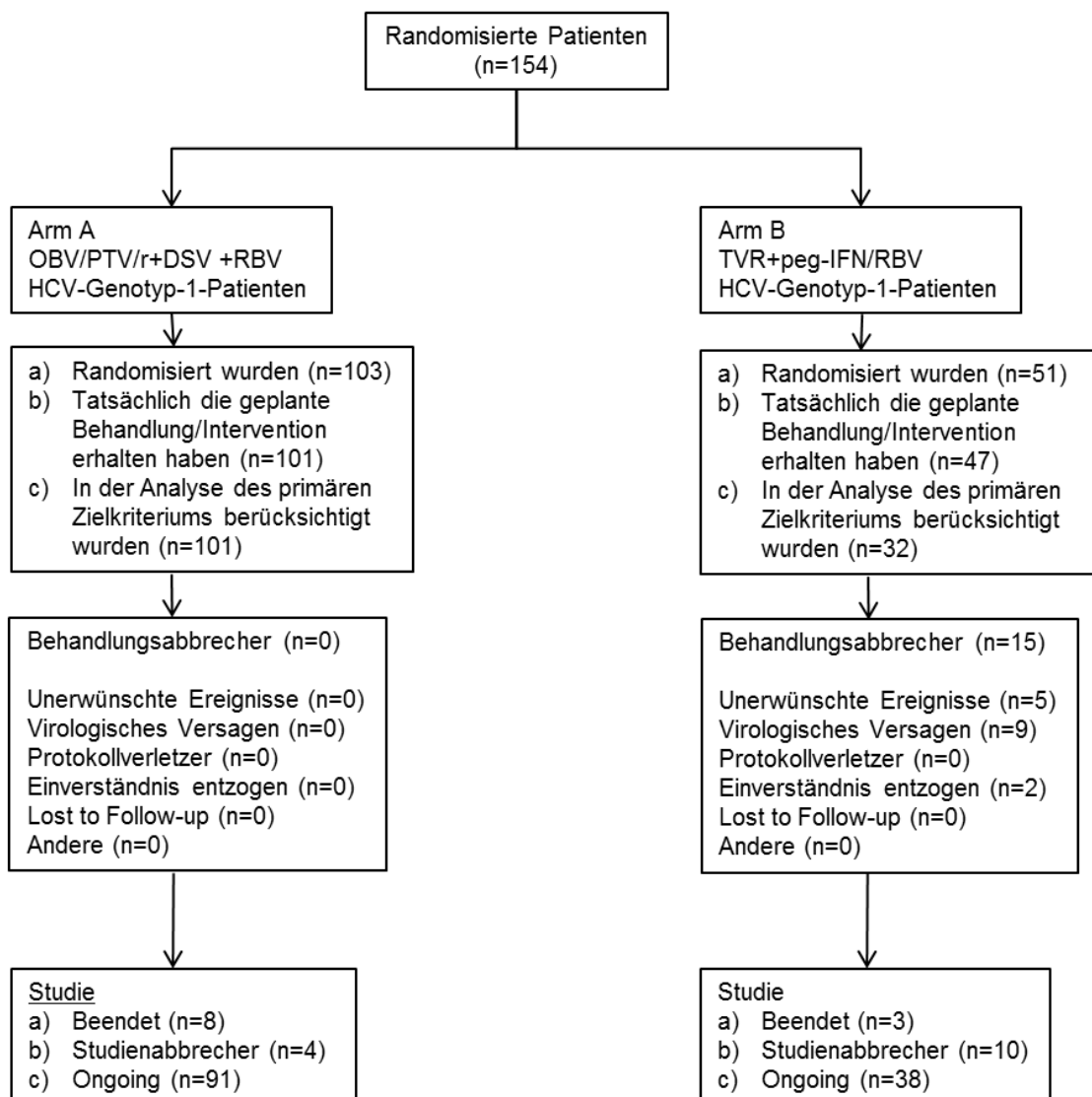


Abbildung 7 (Anhang): Patientenfluss der Studie MALACHITE-II

Tabelle 4-238 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEARL-II

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV ±RBV bei vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit chronischer HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Zirrhose.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase III Studie im Zuteilungsverhältnis 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Einschlusskriterium 3 wurde gelöscht. Der Gebrauch von hormonellen Kontrazeptiva sollte verhindert werden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. 2. Frauen: • Mindestens 1 kompletten Menstruationszyklus keinen Geschlechtsverkehr praktiziert; • Sexuell aktiv ausschließlich mit weiblichen Partner; Nicht im gebärfähigen Alter, definiert als: • Vor dem Screening seit mindestens 2 Jahren in der Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch den follikelstimulierenden Hormon [FSH]-Spiegel); oder • Chirurgisch sterilisiert (definiert als bilaterale Tubenligatur, bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) oder vasktomierter Partner Im gebärfähigen Alter und sexuell aktiv mit männlichen Partner: • Mindestens 1 effektive Methode der Geburtenkontrolle zum Zeitpunkt des Screenings und 2 effektive Methoden der Geburtenkontrolle während der Studiendauer (nach vorliegender Patienteninformation und Einwilligungserklärung (ICF) oder anderen Fachinformationen), beginnend mit Tag 1 und bis 7 Monate nach Studienende oder RBV-Fachinformation.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Hinweis: Hormonelle Kontrazeptiva einschließlich orale, topische, injizierbare oder implantierbare Kontrazeptiva dürfen während der Studie nicht verwendet werden.) 3. Frauen mit negativen Schwangerschaftstest: • Serumprobe bei Screening innerhalb von 35 Tagen vor der ersten Studienmedikation; • als Baseline (vor Studiendosis) durch eine Urinprobe. 4. Sexuell aktive Männer, die chirurgisch sterilisiert sind oder ausschließlich männliche Sexualpartner haben, oder mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter mindestens 2 wirksame Verhütungsmethoden verwenden (wie in ICF oder anderen Fachinformationen beschrieben) beginnend mit Tag 1 und bis 7 Monate nach Studienende oder nach RBV-Fachinformation. 5. Patienten sollten dokumentiert werden können, dass sie eine vorherigen peg-IFN/RBV-Kombinationstherapie erhalten haben und einer der folgenden Kategorien zugeordnet werden können: <u>Null Responder:</u> Erhielten mindestens 12 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten keinen HCV-RNA-Abfall von $2 \log_{10}$ IU/mL in Woche 12. Patienten wurden in dieser Kategorie gewertet, wenn das Fehlen der Behandlungsreaktion in den Wochen 10 bis 16 dokumentiert war; <u>Non-Responder/Partial-Responder:</u> Erhielten mindestens 20 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten einen HCV-RNA-Abfall $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL in Woche 12, aber fielen nicht unter die HCV-RNA-Nachweisbarkeitsgrenze. Patienten wurden in dieser Kategorie gewertet, wenn das Fehlen der Behandlungsreaktion in den Wochen 10 bis 16 dokumentiert war; <u>Relapser:</u> Erhielten mindestens 36 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und fielen unter die HCV-RNA-Nachweisbarkeitsgrenze, ohne weitere Evidenz bis zum Ende der Behandlung, jedoch nachweisbar bis Woche 52 in der Follow-up-Phase. Die Viruslast der vorherigen Art der Non-Response sollte durch die vorherige peg-IFN/RBV-Behandlung dokumentiert sein. Die peg-IFN/RBV-Therapie sollte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mindestens 2 Monate vor dem Screening abgeschlossen sein. 6. Patienten waren bereit und in der Lage, die Behandlungen und geplanten Besuche beim Prüfarzt für die Studiendauer wahrzunehmen und sich an das Protokoll zu halten. 7. Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 18 bis $< 38 \text{ kg/m}^2$ beim Screening. 8. Bereitschaft zur Erteilung einer schriftlichen datierten Einverständniserklärung vor dem ersten Screening oder studienspezifischen Verfahren (geprüft durch ein institutionelles Review Board (IRB)/unabhängige Ethikkommission (IEC)). 9. Vor Studienbeginn wurde die chronische HCV-Genotyp-1b-Infektion wie folgt definiert: • Positiv für Anti-HCV-Antikörper (AK) oder HCV-RNA mindestens 6 Monate zum Zeitpunkt des Screenings; • Positiv für Anti-HCV-AK und HCV-RNA zum Zeitpunkt des Screenings mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion. 10. Per lokalen Therapiestandard, dokumentierte Ergebnisse wie folgt: • Eine Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während des Screenings zeigt das Fehlen von Leberzirrhose, z. B. durch einen METAVIR-Score von ≤ 3 oder Ishak-Score von ≤ 4; oder • FibroTest-Score $\leq 0,72$ und Aspartat-Aminotransferase (AST)-Thrombozyten-Verhältnis-Index (APRI) ≤ 2; oder • FibroScan $< 9 \text{ kPa}$; Patienten mit einem nicht-qualifizierenden FibroTest/APRI oder FibroScan-Ergebnis können nur in die Studie eingeschlossen werden, wenn eine qualifizierte Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während der Screening durchgeführt wurde. 11. Patienten mit Plasma HCV-RNA $> 10.000 \text{ IU/mL}$ beim Screening. 12. Screening bestätigte HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Ko-Infektion mit anderen Genotypen. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorgeschichte von schweren,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		lebensbedrohlichen Überempfindlichkeit auf Arzneimittel. 2. Verwendung jeglicher pflanzlicher Präparate (einschließlich Mariendistel) innerhalb von 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor der ersten Studiendosis. 3. Frauen, die schwanger sind oder planen schwanger zu werden, stillen, oder Männer mit Partnerinnen die planen schwanger zu werden innerhalb von 7 Monaten (oder laut RBV-Fachinformation) nach der letzten Studienmedikation. Patientinnen mit einem grenzwertigen humanen Choriongonadotropin (hCG) beim Screening und/oder Tag 1 konnten in die Studie beginnen, außer: • dokumentierte Vorgeschichte einer bilaterale Tubenligatur, Hysterektomie, oder bilaterale Oophorektomie; oder • seit mehr als 2 Jahren in der Postmenopause befinden, im richtigen Alter sind und durch FSH-Screening bestätigte Postmenopause. 4. Nachweislicher Drogen- und Alkoholmissbrauch (innerhalb von 6 Monaten vor Studienmedikation), die die Einhaltung des Protokolls verhindern kann. 5. Positive Testergebnisse für das Hepatitis Bs-Antigen (HBsAg) oder Antikörper gegen das humane Immundefizienz Virus (HIV-AK). 6. Patienten mit HCV-Infektion beim Screening, die nicht Genotyp-1b oder eine Ko-Infektion mit anderen Genotypen entspricht. 7. Verwendung aller unten aufgeführten Medikamente, als auch Kontraindikationen für r und RBV innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt): Kontraindizierte Medikamente - Alfuzosin - Amiodaron - Astemizol - Bepridil - Bosentan - Buprenorphin - Clarithromycin - Carbamazepin - Chinidin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Cisaprid - Conivaptan - Dronedaron - Efavirenz - Elepriptan - Eplerenon - Everolimus - Fusidinsäure - Gemfibrozil - Itraconazol - Ketoconazol - Lovastatin - Methadon - Midazolam (oral) - Mifepriston - Modafinil - Montelukast - Mutterkornalkaloide - Nefazodon - Phenobarbital - Phenytoin - Pimozid - Pioglitazon - Propafenon - Quercetin - Rifabutin - Rifampin - Rosiglitazon - Salmeterol - Simvastatin - Johanniskraut - Telithromycin - Terfenadin - Triazolam - Trimethoprim - Troglitazon - Troleandomycin - Voriconazol - Hormonale Kontrazeptiva Nicht alle kontraindizierten Medikamente mit r und RBV sind gelistet. Die komplette Liste der kontraindizierten Medikamente befindet sich in der Fachinformation oder in den r- und RBV-Fachinformationen. 8. Verwendung von starken Inhibitoren oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Induktoren wie Cytochrom P450 (CYP)3A, Inhibitoren wie CYP2C8 innerhalb 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) der jeweiligen Medikamente vor Studienbeginn. 9. Positives Testergebnis im Drogen-Urin-Screening auf Opiate, Barbiturate, Amphetamine, Kokain, Benzodiazepine, Phencyclidin, Propoxyphen oder Alkohol, mit Ausnahme von einem positiven Ergebnis mit dokumentierten kurzfristigen Einsatz oder chronisch stabil von verschriebenen Medikamentenklasse oder ein einzelnes positives Ergebnis des Urin-Screenings auf Alkohol (Abschnitt 9.1.1 CSR). 10. Klinisch signifikante Anomalien, abgesehen von der HCV-Infektion, basierend auf den Ergebnissen einer Anamnese, einer körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, Laborprofil und einem 12-Kanal-Elektrodiagramm (EKG), die den Patienten ungeeignet für die Studie machen. 11. Vorgeschichte von unkontrollierten Anfällen, unkontrollierte Diabetes mit einem Hämoglobin (A_{1C}) >8,5% beim Screening, aktive oder verdächtige bösartige Tumoren oder bösartigen Tumoren (außer Basalzellkarzinom oder Zervixkarzinom in situ) in den letzten 5 Jahren. 12. Alle aktuellen oder vergangenen klinischen Anzeichen einer Leberzirrhose, wie Aszites oder Ösophagusvarizen oder vorherige Biopsie mit Anzeichen einer Zirrhose, z. B. durch einen METAVIR-Score >3 oder Ishak-Score >4. 13. Jede Ursache von Lebererkrankungen, ausgenommen chronische HCV-Infektion, wie folgt: • Hämochromatose • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Wilson-Krankheit • Autoimmun-Hepatitis • Alkoholbedingte Lebererkrankung • Nichtalkoholische Steatohepatitis • Medikamentenbedingte Lebererkrankung 14. Screening-Laboranalysen mit einem der folgenden abnormalen Laborergebnisse: • ALT >5 × obere Normgrenze (ULN) • AST >5 × ULN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Berechnete Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Methode) <60 mL/min • Albumin < untere Normgrenze (LLN) • International Normalized Ratio (INR) >1,5. Patienten mit einer bekannten geerbten Blutkrankheit können mit Genehmigung des Prüfarztes der AbbVie Studie eingeschrieben werden, wenn INR >1,5 • Hämoglobin <LLN • Thrombozyten <120.000 Zellen pro mm³; • Absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten (ANC) <1.500 Zellen/µL (<1.200 Zellen/µL für schwarze Patienten oder Patienten afrikanischen Abstammung) • Indirektes Bilirubin >1,5 x ULN und direktes Bilirubin >ULN 15. Klinisch signifikant abnormales EKG oder EKG mit QT-Intervall für eine korrigierte Herzrate unter der Verwendung der Fridericia-Korrekturformel >450 msek beim Screening oder Tag 1 der Studie (vor Dosierung). 16. Einnahme jeglicher Prüfpräparate innerhalb einer Zeitspanne von 10 Halbwertszeiten des Produkts, falls bekannt, oder mindestens 6 Wochen vor der Verabreichung des zu untersuchenden Medikaments. 17. Entscheidung des Prüfarztes, den Patienten für OBV, DSV, PTV/r oder RBV-Erhalt für ungeeignet zu halten. 18. Aktuell eingeschrieben in eine andere klinische Studie, vorheriger Einschreibung in diese Studie oder vorherige Verwendung von Prüfpräparaten oder im Handel erhältlichen Anti-HCV-Agentien (außer IFN und/oder peg-IFN/RBV), einschließlich vorherigen Kontakt zu TVR, BOC, PTV, OBV oder DSV. Probanden, die zuvor an Studien von experimentellen Anti-HCV-Agentien teilgenommen haben, konnten mit Zustimmung des Prüfarztes eingeschrieben werden, wenn sie dokumentieren konnten, dass sie nur ein Placebo erhalten hatten. Gleichzeitige Teilnahme an nicht-interventionellen, epidemiologischen oder Register-Studien konnte mit Zustimmung des Prüfarztes erlaubt werden. 19. Verwendung von Kolonie stimulierenden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Faktoren, wie Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) oder Erythropoietin, innerhalb von 2 Monaten nach der Screening-Periode. 20. Unkontrollierte klinisch signifikante Herz-, Atemwegs- (außer mildem Asthma), Leber- (außer HCV-Erkrankung), Magen-Darm-, hämatologischen oder psychiatrischen Krankheiten bzw. Störungen oder unkontrollierte medizinische Krankheiten, die nicht in Beziehung mit der Hepatitis-Erkrankung stehen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	43 Untersuchungsstandorte in USA, Österreich, Belgien, Italien, Portugal, Puerto Rico, Schweden, Schweiz, Niederlande und Türkei.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen <u>Arm B (OBV/PTV/r+DSV):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich für 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	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Patientenanteil mit SVR₁₂ (12 Wochen nach der letzten Studienmedikation) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Patientenanteil mit Hämoglobin-Abfall unter den Normwert am Ende der Behandlung. • SVR₁₂-Rate gegenüber der historischen Vergleichsrate von TVR+peg-IFN/RBV. • Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA $\geq$ nicht quantifizierbar [LLOQ] nach und HCV-RNA $<$LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA $\geq$LLOQ am Ende der Behandlung) • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR₁₂, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA $<$LLOQ am Ende der Behandlung).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplant wurden 210 Patienten, mit einer Fallzahl von 100 Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1, eingeschrieben in Arm A und Arm B. Angenommen 82% der Patienten in Arm B erreichen ein SVR ₁₂ erreichen, dann benötigt diese Studie eine Power >90% mit einem 2-seitigen 95%-Lower Confidence Bound (LCB) >64% um Nicht-Unterlegenheit zeigen zu können. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt SVR ₁₂ , mit einer angenommenen SVR ₁₂ -Rate von 82% in Arm B, benötigt eine Power >90% mit 100 Patienten in Arm B um die untere Grenze des 2-seitigen 95%-Konfidenzintervall (KI) einer approximierten Binomialverteilung >64% zu erreichen. Ebenso, eine angenommene SVR ₁₂ -Rate von 82% in Arm A, benötigt eine Power >90% mit 100 Patienten in Arm A um die untere Grenze des 2-seitigen 95%-KI einer approximierten Binomialverteilung >64% zu erreichen.
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 mittels IRT (Interactive-Response-Technology).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifiziert nach: Art des Ansprechens auf eine vorherige peg-IFN/RBV-Behandlung (Null-Responder, Non-Responder/Partial-Responder, Relapser)
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	Randomisierungssystem mittels IRT.
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?	Randomisierungssystem mittels IRT.
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	Es handelt sich um eine offene Studie. a) nein b) nein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulation <u>Intention-to-Treat (ITT) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der Randomisierung. <u>Safety (SAS) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. Wirksamkeitsanalyse <u>Primärer Wirksamkeitsanalyse:</u> SVR₁₂: Nicht-Unterlegenheit von Arm B zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des 2-seitigen 95%- KI sollte einen Patientenanteil mit einer SVR-Rate von 64% in Arm B erreichen um Nicht-Unterlegenheit zeigen zu können. SVR₁₂: Nicht-Unterlegenheit von Arm A zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des 2-seitigen 95%-KI sollte einen Patientenanteil mit einer SVR-Rate von 64% in Arm A erreichen um Nicht-Unterlegenheit zeigen zu können. <u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u> • Patientenanteil mit steigendem Hämoglobinwert sollten die LLN unterschreiten am Ende der Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV ±RBV. • SVR₁₂: Überlegenheit von Arm A zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des KI sollte einen Patientenanteil von 75% erreichen. • SVR₁₂: Überlegenheit von Arm B zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des KI sollte einen Patientenanteil von 75% erreichen. • SVR₁₂: Nicht-Unterlegenheit von Arm B zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Arm A benötigt eine 10,5% Toleranz. • Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach und HCV-RNA $<$LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA $\geq$LLOQ am Ende der Behandlung). • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR₁₂, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA $<$LLOQ am Ende der Behandlung).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Art der Response der vorherige peg-IFN/RBV-Behandlung (Null-Responder, Non-Responder/Partial-Responder, Relapser) • HCV-RNA zu Baseline (<800.000 IU/mL, ≥ 800.000 IU/mL) • IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<55 Jahre, ≥ 55 Jahre), (<65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geburtsjahr (<1945, 1945 bis 1965, >1965) • Rasse (schwarz, nicht-schwarz) • Ethnizität (hispanisch, keine Ethnizität) • Geografische Region (Nordamerika, Europa) • BMI (<30 kg/m², ≥ 30 kg/m²); • IP-10 zu Baseline (<600 ng/L, ≥ 600 ng/L); • HOMA-IR zu Baseline (<3 mU $\times$ mmol/L², ≥ 3 mU $\times$ mmol/L²); • Patienten mit RBV-Dosismodifikation (ja, nein); • Vorgeschichte Diabetes (ja, nein); • Vorgeschichte Hämophilie (ja, nein); • Vorgeschichte Depressionen oder bipolaren Störung (ja, nein); • Ehemaliger Konsument von Injektionsdrogen (ja, nein); • Fibrostatus zu Baseline (F0 - F1, F2, $\geq$F3)
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	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV):</u> a) 92 Patienten b) 91 Patienten c) 89 Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Arm B (OBV/PTV/r+DSV):</u> a) 95 Patienten b) 95 Patienten c) 95 Patienten
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	Erster Patient erste Visite: 14. August 2012 Erster Patient erste Studiendosis: 10. September 2012 Letzte Studiendosis (Woche 12): 21. Oktober 2013 Letzter Patient letzte Visite: 16. Januar 2014 (Primäranalyse)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endet regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

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

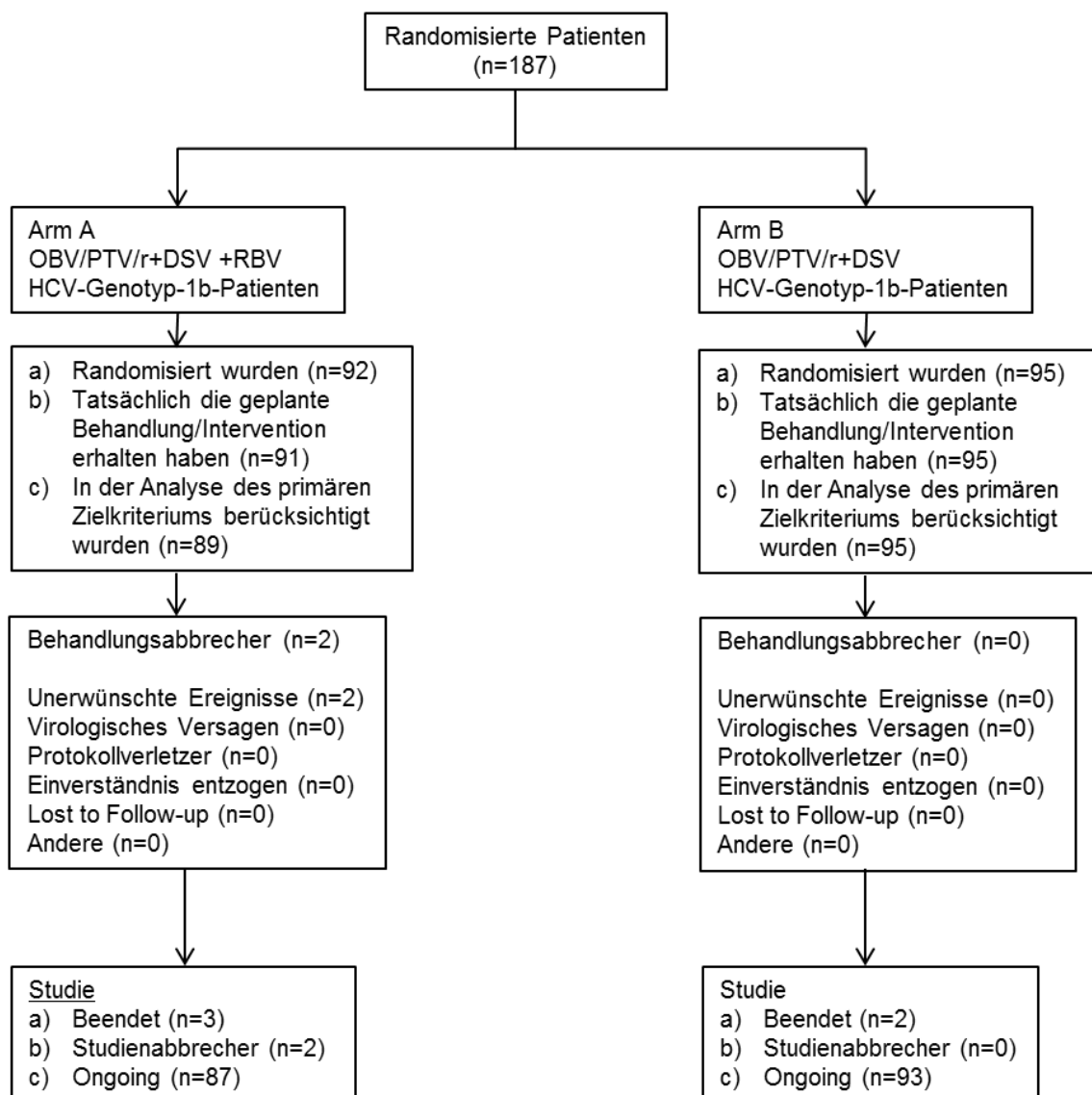


Abbildung 8 (Anhang): Patientenfluss der Studie PEARL-II

Tabelle 4-239 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEARL-III

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV ±RBV bei unvorbehandelten Erwachsenen mit chronischen HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Zirrhose.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase III Studie im Zuteilungsverhältnis 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Einschlusskriterium 3 wurde in Amendment 1 gelöscht. Der Gebrauch von hormonellen Kontrazeptiva während der Studiendauer sollte verhindert werden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. 2. Frauen: Nicht im gebärfähigen Alter, definiert als: • Vor dem Screening bereits 2 Jahren in der Postmenopause (definiert als mit Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter, Postmenopausenstatus bestätigt durch den follikelstimulierenden Hormon [FSH]-Spiegel) • Chirurgisch sterilisiert (definiert als bilaterale Tubenligatur, bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) oder vasktomierter Partner; • Mindestens 1 kompletten Menstruationszyklus keinen Geschlechtsverkehr praktiziert; • Ausschließlich mit weiblichen Partnern sexuell aktiv. Im gebärfähigen Alter und sexuell aktiv mit männlichen Partnern: - Mindestens 1 effektive Methode der Geburtenkontrolle während der Studiendauer (nach vorliegender Patienteninformation und Einwilligungserklärung (ICF) oder anderen Fachinformationen beschrieben), beginnend mit dem Tag 1 bis 7 Monate nach Studienende oder RBV-Fachinformation.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Hinweis: hormonelle Kontrazeptiva einschließlich orale, topische, injizierbare oder implantierbare Kontrazeptiva dürfen während der Studie nicht verwendet werden.) 3. Einschlusskriterium 3 in Amendment 1 gelöscht 4. Frauen mit negativen Schwangerschaftstest: • Serumprobe bei Screening innerhalb 35 Tagen vor der ersten Studienmedikation und • als Baseline (vor Studiendosis) durch eine Urinprobe; 5. Sexuell aktive Männer, die chirurgisch sterilisiert sind oder ausschließlich männliche Sexualpartner haben oder mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter mindestens 2 wirksame Verhütungsmethoden verwenden (wie in ICF oder anderen Fachinformationen beschrieben) beginnend mit Tag 1 bis 7 Monate nach letzter Studienmedikation oder RBV-Fachinformation 6. Patienten, die nie eine antivirale HCV-Behandlung erhalten haben 7. Patienten waren bereit und in der Lage, die Behandlungen und geplanten Besuche beim Prüfarzt für die Dauer der Studie wahrzunehmen und sich an das Protokoll zu halten 8. Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 18 bis $< 38 \text{ kg/m}^2$ zur Zeit des Screenings 9. Bereitschaft zur Erteilung einer schriftlichen datierten Einverständniserklärung vor dem ersten Screening oder studienspezifischen Verfahren (geprüft durch ein institutionelles Review Board (IRB)/unabhängige Ethikkommission (IEC)) 10. Vor Studienbeginn wurde die chronische HCV-Infektion, wie folgt definiert: • Positiv für Anti-HCV-Antikörper (AK) oder HCV-RNA mindestens 6 Monate vor Screening, und positiv bzgl. HCV-RNA und Anti-HCV-AK zum Zeitpunkt des Screenings; oder • Positiv für Anti-HCV-AK und HCV-RNA zum Zeitpunkt des Screenings mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion (oder mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion vor Einschreibung in die Studie). 11. Screening bestätigte HCV-Genotyp-1b-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Infektion. 12. Per lokalen Therapiestandard, dokumentierte Ergebnisse wie folgt: • Eine Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während des Screenings zeigt das Fehlen von Leberzirrhose, z. B. durch einen METAVIR-Score ≤ 3 oder Ishak-Score ≤ 4; oder • FibroTest-Score $\leq 0,72$ und Aspartat-Aminotransferase (AST)-Thrombozyten-Verhältnis-Index (APRI) ≤ 2; oder • FibroScan $< 9,6$ kPa Patienten mit einem nicht-qualifizierenden FibroTest/APRI oder FibroScan-Ergebnis können nur in die Studie eingeschlossen werden, wenn eine qualifizierte Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während der Screening durchgeführt wurde. 13. Patienten mit Plasma HCV-RNA > 10.000 IU/mL beim Screening. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorgeschichte von schweren, lebensbedrohlichen oder anderen relevanten Hinweisen auf eine Überempfindlichkeit auf Arzneimittel. 2. Verwendung jeglicher pflanzlicher Präparate (einschließlich Mariendistel) innerhalb von 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor der ersten Studiendosis. 3. Frauen, die schwanger sind oder planen schwanger zu werden, stillen, oder Männer mit Partnerinnen die planen schwanger zu werden innerhalb von 7 Monaten (oder laut RBV-Fachinformation) nach der letzten Studienmedikation. 4. Nachweislicher Drogen- und Alkoholmissbrauch (innerhalb von 6 Monaten vor Studienmedikation), der die Einhaltung des Protokolls verhindern kann. 5. Positive Testergebnisse für Hepatitis Bs-Antigen (HBsAg) oder Antikörper gegen das humane Immundefizienz Virus (HIV-AK). 6. Patienten mit HCV-Infektion beim Screening, die nicht Genotyp-1 oder einer Ko-Infektion mit anderen Genotypen entspricht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		7. Verwendung aller unten aufgeführten Medikamente und solche mit Kontraindikationen für r und RBV innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn oder 10 Halbwertszeiten: Kontraindizierte Medikamente - Alfuzosin - Amiodaron - Astemizol - Bepridil - Bosentan - Buprenorphin - Clarithromycin - Carbamazepin - Chinidin - Cisaprid - Conivaptan - Dronedaron - Efavirenz - Elepriptan - Eplerenon - Everolimus - Fusidinsäure - Gemfibrozil - Itraconazol - Johanniskraut - Ketoconazol - Lovastatin - Methadon - Midazolam (oral) - Mifepriston - Modafinil - Montelukast - Mutterkornalkaloide - Nefazodon - Phenobarbital - Phenytoin - Pimozid - Pioglitazon - Propafenon - Quercetin - Rifabutin - Rifampin - Rosiglitazon - Salmeterol

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Simvastatin - Telithromycin - Terfenadin - Triazolam - Trimethoprim - Troglitazon - Troleandomycin - Voriconazol - Hormonale Kontrazeptiva Nicht alle kontraindizierten Medikamente mit r und RBV sind gelistet. Die komplette Liste der kontraindizierten Medikamente befindet sich in der Fachinformation oder in den r- und RBV-Fachinformationen. 8. Verwendung von starken Inhibitoren oder Induktoren wie Cytochrom P450 (CYP)3A, Inhibitoren wie CYP2C8 innerhalb 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten der jeweiligen Medikamente vor Studienbeginn. 9. Positives Testergebnis beim Drogen-Urin-Screening auf Opiate, Barbiturate, Amphetamine, Kokain, Benzodiazepine, Phencyclidin, Propoxyphen oder Alkohol mit Ausnahme von einem positiven Ergebnis mit dokumentierten kurzfristigem Einsatz oder chronisch stabil von verschriebenen Medikamentenklasse oder ein einzelnes positives Ergebnis beim Urin-Screening auf Alkohol (Abschnitt 5.1.1.1 CSR). 10. Klinisch signifikante Anomalien, abgesehen von der HCV-Infektion, basierend auf den Ergebnissen einer Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, Vitalzeichen, Laborprofil und einem 12-Kanal-Elektrodiagramm (EKG), die den Patienten ungeeignet für die Studie machen. 11. Vorgeschichte von unkontrollierten Anfällen, unkontrollierter Diabetes mit einem Hämoglobin (A_{1c}) >8,5% beim Screening, aktive oder verdächtig bösartige Tumoren (außer Basalzellkarzinom oder Zervixkarzinom in situ) in den letzten 5 Jahren. 12. Alle aktuellen oder vergangenen klinischen Anzeichen einer Leberzirrhose, wie Aszites oder Ösophagusvarizen oder vorherige Biopsie mit Anzeichen einer Zirrhose, z. B. ein METAVIR-Score >3 oder Ishak-Score >4.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		13. Jede Ursache von Lebererkrankungen, ausgenommen chronische HCV-Infektion, wie folgt: • Hämochromatose • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Wilson-Krankheit • Autoimmun-Hepatitis • Alkoholbedingte Lebererkrankung • Nichtalkoholische Steatohepatitis • Medikamentenbedingte Lebererkrankung 14. Screening-Laboranalysen, mit einem der folgenden abnormalen Laborergebnisse: • ALT >5 × obere Normgrenze (ULN) • AST >5 × ULN • Berechnete Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Methode) <60 mL/min • Albumin < untere Normgrenze (LLN) • International Normalized Ratio (INR) >1,5. Patienten mit einer bekannten geerbten Blutkrankheit können mit Genehmigung des Prüfarztes der AbbVie Studie eingeschrieben werden, wenn INR >1,5 • Hämoglobin <LLN • Thrombozyten <120.000 Zellen pro mm³ • Absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten (ANC) <1.500 Zellen/μL (<1.200 Zellen/μL für schwarze Patienten oder Patienten afrikanischen Abstammung) • Indirektes Bilirubin >1,5 x ULN und direktes Bilirubin >ULN 15. Klinisch signifikant abnormales EKG oder EKG mit QT-Intervall für eine korrigierte Herzrate unter der Verwendung der Fridericia-Korrekturformel >450 msek beim Screening oder Tag 1 der Studie (vor der Dosierung). 16. Einnahme jeglicher Prüfpräparate innerhalb einer Zeitspanne von 10 Halbwertszeiten des Produkts, falls bekannt, oder mindestens 6 Wochen vor der Verabreichung des zu untersuchenden Medikaments. 17. Entscheidung des Prüfarztes, den Patienten für OBV, DSV, PTV/r oder RBV-Erhalt für ungeeignet zu halten. 18. Aktuell eingeschrieben in eine andere klinische Studie, vorherige Einschreibung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		in diese Studie oder vorherige Verwendung von Prüfpräparaten oder im Handel erhältlichen Anti-HCV-Agentien einschließlich vorherige TVR, BOC, PTV, OBV, DSV oder RBV. Probanden, die zuvor an Studien von experimentellen Anti-HCV-Agentien teilgenommen haben, konnten mit Zustimmung des Prüfarztes eingeschrieben werden, wenn sie dokumentieren konnten, dass sie nur ein Placebo erhalten hatten. Gleichzeitige Teilnahme an nicht-interventionellen, epidemiologischen oder Register-Studien konnten mit Zustimmung des Prüfarztes erlaubt werden. 19. Verwendung von Kolonie stimulierenden Faktoren, wie Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) oder Erythropoietin, innerhalb 2 Monaten nach der Screening-Periode. 20. Unkontrollierte klinisch signifikante Herz-, Atemwegs- (außer milden Asthma), Leber- (außer HCV-Erkrankung), Magen-Darm-, hämatologischen oder psychiatrischen Krankheiten bzw. Störungen oder unkontrollierte medizinische Krankheiten, die nicht in Beziehung mit der Hepatitis-Erkrankung stehen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	50 Untersuchungsstandorte in Österreich, Belgien, Spanien, Ungarn, Israel, Italien, Polen, Portugal, Rumänien, Russische Föderation und USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen <u>Arm B (OBV/PTV/r+DSV +PBO):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +PBO zweimal täglich für 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	<u>Primärer Endpunkt:</u> Patientenanteil mit SVR₁₂ (12 Wochen nach der letzten Studienmedikation). <u>Sekundäre Endpunkte:</u> SVR₁₂-Rate bei Behandlung ohne RBV.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	- Hämoglobin-Abfall unter den Normwert. - SVR₁₂-Rate gegenüber der historischen Vergleichsrate von TVR+peg-IFN/RBV. - Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA $\geq$ nicht quantifizierbar (LLOQ) nach und HCV-RNA $<$LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA $\geq$LLOQ am Ende der Behandlung). - Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR₁₂, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA $<$LLOQ am Ende der Behandlung).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf einem 2-seitigen Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ und einer unterliegenden SVR₁₂-Rate von 92% oder höher in jeder Gruppe, eine Fallzahl von 200 Patienten pro Behandlungsarm sollte eine Power von $>95\%$ erreicht werden um Nicht-Unterlegenheit von OBV/PTV/r+DSV oder OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/DSV (84%) zeigen zu können. Basieren auf einer -10,5% Nicht-Unterlegenheitstoleranz, einem 2-seitigen Signifikanzniveau $\alpha=0,05$, einer unterliegenden SVR₁₂-Rate von 92% oder höher in der Kontrollgruppe (OBV/PTV/r+DSV +RBV), und der Annahme das es keine unterliegende Differenz der SVR₁₂-Rate zwischen den Behandlungsgruppen, eine Fallzahl von 200 Patienten pro Behandlungsgruppen bietet sich eine Power $>95\%$ an um Nicht-Unterlegenheit von OBV/PTV/r+DSV im Vergleich mit OBV/PTV/r+DSV +RBV zeigen zu können.
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 mittels IRT (Interactive-Response-Technology).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach: IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Randomisierungssystem mittels IRT.

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?	Randomisierungssystem mittels IRT.
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 doppelblinde Studie. a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulation <u>Intention-to-Treat (ITT) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der Randomisierung. <u>Safety (SAS) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. Wirksamkeitsanalyse <u>Primärer Wirksamkeitsanalyse:</u> SVR₁₂: Nicht-Unterlegenheit von Arm B zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des 2-seitigen 95%-Konfidenzintervalls (KI) sollte einen Patientenanteil mit einer SVR-Rate von 73% in Arm B erreichen um Nicht-Unterlegenheit zeigen zu können. SVR₁₂: Nicht-Unterlegenheit von Arm A zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des 2-seitigen 95%-KI sollte einen Patientenanteil mit einer SVR-Rate von 73% in Arm A erreichen um Nicht-Unterlegenheit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zeigen zu können. <u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u> - SVR₁₂: Nicht-Unterlegenheit von Arm B zu Arm A benötigt eine 10,5% Toleranz. - Patientenanteil mit steigendem Hämoglobinwert sollten die LLN unterschreiten in der Zeit der Behandlung zwischen Arm A und Arm B. - SVR₁₂: Überlegenheit von Arm A zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des KI sollte einen Patientenanteil von 84% erreichen. - SVR₁₂: Überlegenheit von Arm B zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des KI sollte einen Patientenanteil von 84% erreichen. - Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach und HCV-RNA $<$LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA $\geq$LLOQ am Ende der Behandlung). - Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR₁₂, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA $<$LLOQ am Ende der Behandlung).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	- IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC) - HCV-RNA zu Baseline (<800.000 IU/mL, ≥ 800.000 IU/mL) - IP-10 zu Baseline (<600 ng/L, ≥ 600 ng/L) - Geschlecht (männlich, weiblich) - Alter (<65 Jahre, ≥ 65 Jahre) - Rasse (schwarz, nicht-schwarz) - Ethnizität (hispanisch, nicht-hispanisch) - Geografische Region (Nordamerika, nicht-Nordamerika) - BMI (<30 kg/m², ≥ 30 kg/m²) - Vorgeschichte Diabetes (ja, nein) - Vorgeschichte Hämophilie (ja, nein) - Vorgeschichte Depressionen oder bipolaren Störung (ja, nein) - Ehemaliger Konsument von Injektionsdrogen oder Konsument von opioidhaltigen Substitution (ja, nein)
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	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV):</u> a) 210 Patienten b) 210 Patienten c) 209 Patienten <u>Arm B (OBV/PTV/r+DSV +PBO):</u> a) 209 Patienten b) 209 Patienten c) 208 Patienten
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	Erster Patient erste Visite: 11. Dezember 2012 Erster Patient erste Studiendosis: 28. Dezember 2012 Letzter Patient letzte Studiendosis (Woche 12): 13. September 2013 Letzter Patient letzte Visite: 12. Dezember 2013 (Primäranalyse)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endet regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

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

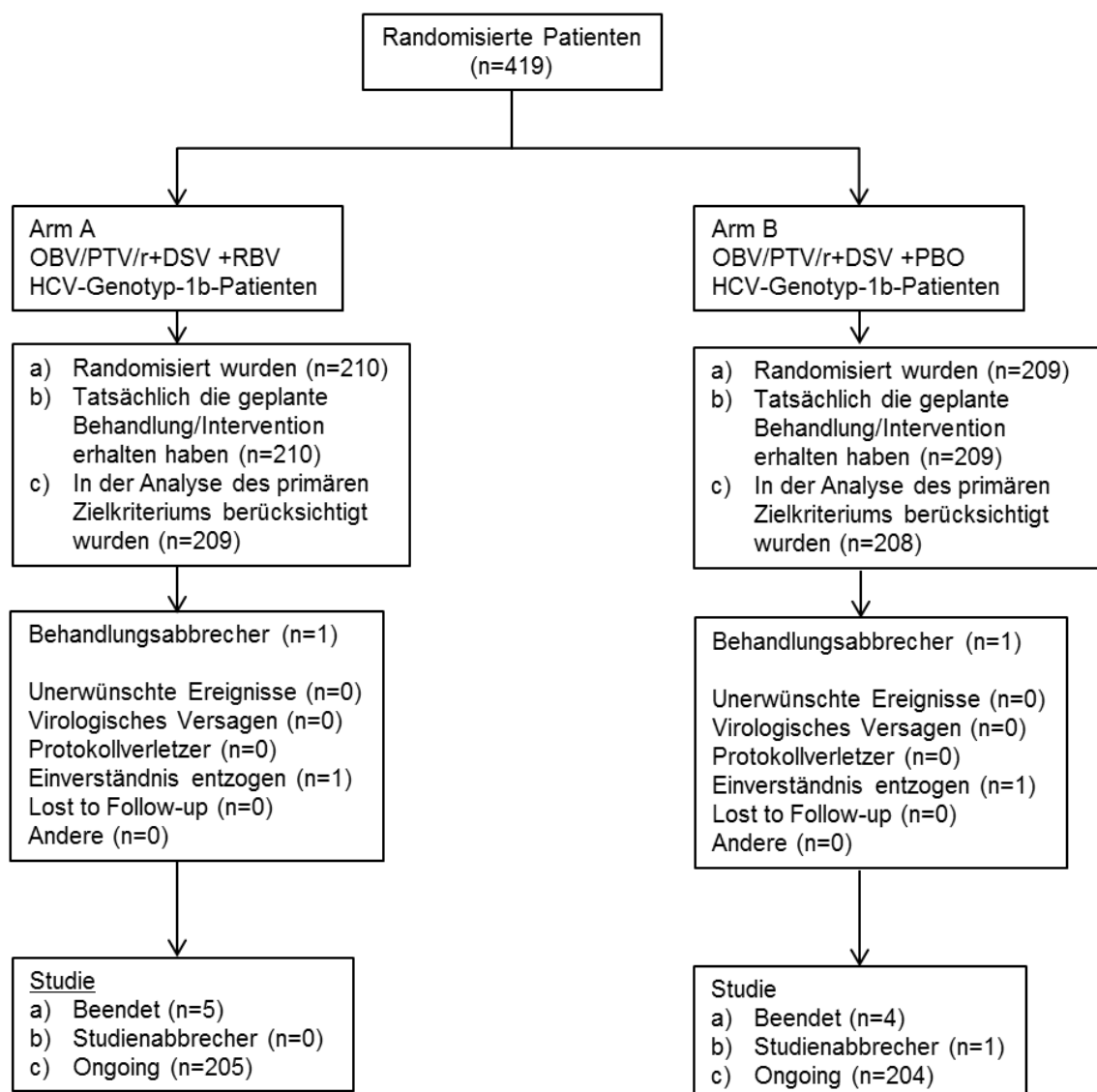


Abbildung 9 (Anhang): Patientenfluss der Studie PEARL-III

Tabelle 4-240 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEARL-IV

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV ±RBV bei unvorbehandelten Erwachsenen mit chronischer HCV-Genotyp-1a-Infektion ohne Zirrhose.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase III Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:2.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Ausschluss von hormonbasierten Verhütungsmethoden während der Einnahme der Studienmedikation, da die Möglichkeit besteht, dass diese nicht wirksam sind, wenn sie zusammen mit OBV/PTV/r+DSV +RBV eingenommen werden und diese mit einem erhöhten Risiko für eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) assoziiert sein könnte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. 2. Frauen: - Nicht gebärfähigen Alter, definiert als: • Vor dem Screening seit mindestens 2 Jahren in der Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch das follikelstimulierende Hormon [FSH]); oder • Chirurgisch sterilisiert (definiert als bilaterale Tubenligatur, bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) oder vasktomierter Partner; • Mindestens 1 kompletten Menstruationszyklus keinen Geschlechtsverkehr praktiziert; • Sexuell aktiv ausschließlich mit Partnerinnen. - Im gebärfähigen Alter und sexuell aktiv mit männlichen Partnern: • Mindestens 1 effektive Methode der Geburtenkontrolle zum Zeitpunkt des Screenings und 2 effektive Methoden der Geburtenkontrolle während der Studiendauer (nach vorliegender

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienteninformation und Einwilligungserklärung (ICF) oder anderen Fachinformationen), beginnend mit dem Tag 1 bis 7 Monate nach Studienende oder RBV Fachinformation. (Hinweis: orale, topische, injizierbare oder implantierte hormonelle Kontrazeptiva durften während der Studie nicht verwendet werden.). 3. Sexuell aktive Männer, die chirurgisch sterilisiert sind oder ausschließlich männliche Sexualpartner haben, oder mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter mindestens 2 wirksame Verhütungsmethoden verwenden (wie in ICF oder anderen Fachinformationen beschrieben) beginnend mit dem ersten Tag und bis 7 Monate nach Studienende oder nach RBV Fachinformation. 4. Patienten, die nie eine antivirale HCV-Behandlung erhalten haben. 5. Patienten waren bereit und in der Lage, die Behandlungen und geplanten Besuche beim Prüfarzt für die Dauer der Studie wahrzunehmen und sich an das Protokoll zu halten. 6. Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 18 bis $< 38 \text{ kg/m}^2$ beim Screening. 7. Bereitschaft zu Erteilung einer schriftlichen datierten Einverständniserklärung vor dem ersten Screening oder studienspezifischen Verfahren. 8. Vor Studienbeginn wurde die chronische HCV-Infektion wie folgt definiert: • Positiv für Anti-HCV-Antikörper (AK) oder HCV-RNA mindestens 6 Monate von dem Screening, und positiv für HCV-RNA und Anti-HCV-AK zum Zeitpunkt des Screenings; oder • Positiv für Anti-HCV-AK und HCV-RNA zum Zeitpunkt des Screening mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion (oder mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion vor Einschreibung in die Studie). 9. Screening bestätigt HCV-Genotyp-1a-Infektion. 10. Per lokalen Therapiestandard, dokumentierte Ergebnisse wie folgt: • Eine Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Screenings zeigt das Fehlen von Leberzirrhose, z. B. durch einen METAVIR-Score ≤ 3 oder Ishak-Score ≤ 4; • FibroTest-Score $\leq 0,72$ und Aspartat-Aminotransferase (AST)-Thrombozyten-Verhältnis-Indes (APRI) ≤ 2; • FibroScan < 9 kPa; Patienten mit einem nicht-qualifizierenden FibroTest/APRI oder FibroScan Ergebnis können nur in die Studie eingeschlossen werden, wenn eine qualifizierte Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während der Screening durchgeführt wurde. 11. Patienten mit Plasma HCV-RNA > 10.000 IU/mL beim Screening. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorgeschichte von schweren, lebensbedrohlichen oder anderen Überempfindlichkeit auf Arzneimittel. 2. Verwendung jeglicher pflanzlicher Präparate (einschließlich Mariendistel) innerhalb von 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor der ersten Studiendosis. 3. Frauen, die schwanger sind oder planen schwanger zu werden, stillen, oder Männer mit Partnerinnen die schwanger sind oder planen schwanger zu werden innerhalb von 7 Monaten (oder laut RBV-Fachinformation) nach der letzten Studienmedikation. Patientinnen mit humanem Choriongonadotropin (hCG) beim Screening und/oder Tag 1 konnten die Studie beginnen, außer: • dokumentierte Vorgeschichte einer bilateralen Tubenligation, Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie; oder • Laut FSH-Screening bestätigte Postmenopause. 4. Nachweislicher Drogen- und Alkoholmissbrauch (innerhalb von 6 Monaten vor Studienmedikation), die die Einhaltung des Protokolls verhindern kann. 5. Positive Testergebnisse für Hepatitis B-Antigen (HBsAg) oder Antikörper gegen das humane Immundefizienz Virus (HIV-AK).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		6. Patienten mit HCV-Infektion beim Screening, die nicht Genotyp-1 oder einer Ko-Infektion mit anderen Genotypen entspricht. 7. Verwendung aller unten aufgeführten Medikamente, als auch Kontraindikationen für r und RBV innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt): Kontraindizierte Medikamente - Alfuzosin - Amiodaron - Astemizol - Bepridil - Bosentan - Buprenorphin - Clarithromycin - Carbamazepin - Chinidin - Cisaprid - Conivaptan - Dronedaron - Efavirenz - Eleptriptan - Eplerenon - Everolimus - Fusidinsäure - Gemfibrozil - Itraconazol - Johanniskraut - Ketoconazol - Lovastatin - Methadon - Midazolam (oral) - Mifepriston - Modafinil - Montelukast - Mutterkornalkaloide - Nefazodon - Phenobarbital - Phenytoin - Pimozid - Pioglitazon - Propafenon - Quercetin - Rifabutin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Rifampin - Rosiglitazon - Salmeterol - Simvastatin - Telithromycin - Terfenadin - Triazolam - Trimethoprim - Troglitazon - Troleandomycin - Voriconazol - Hormonbasierte Verhütungsmethoden Nicht alle kontraindizierten Medikamente mit r und RBV sind gelistet. Die komplette Liste der kontraindizierten Medikamente befindet sich in der Fachinformation oder in den r- und RBV-Fachinformationen. 8. Verwendung von starken Inhibitoren oder Induktoren wie Cytochrom P450 (CYP)3A, Inhibitoren wie CYP2C8 (z. B. Gemfibrozil und Montelukast) innerhalb 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) der jeweiligen Medikamente vor Studienbeginn. 9. Positives Testergebnis beim Drogen-Urin-Screening auf Opiate, Barbiturate, Amphetamine, Kokain, Benzodiazepine, Phencyclidin, Propoxyphen oder Alkohol, mit Ausnahme von einem positiven Ergebnis mit dokumentierten kurzfristigen Einsatz oder chronisch stabil von verschriebenen Medikamentenklasse oder ein einzelnes positives Ergebnis des Urin-Screenings auf Alkohol (Abschnitt 9.1.1 CSR). 10. Klinisch signifikante Anomalien, abgesehen von der HCV-Infektion, basierend auf den Ergebnissen einer Anamnese, einer körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, Laborprofil und einem 12-Kanal-Elektrodiagramm (EKG), die den Patienten ungeeignet für die Studie machen. 11. Vorgeschichte von unkontrollierten Anfällen, unkontrollierte Diabetes mit einem Hämoglobin (A_{1c}) >8,5% beim Screening, aktive oder verdächtige bösartigen Tumoren oder bösartige Tumoren (außer Basalzellkarzinom oder Zervixkarzinom in situ) in den letzten 5 Jahren. 12. Alle aktuellen oder vergangenen klinischen Anzeichen einer Leberzirrhose, wie Aszites

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		oder Ösophagusvarizen oder vorherige Biopsie mit Anzeichen einer Zirrhose, z. B. einen METAVIR-Score >3 oder Ishak-Score >4. 13. Jede Ursache von Lebererkrankungen, ausgenommen chronische HCV-Infektion, wie folgt: • Hämochromatose • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Wilson-Krankheit • Autoimmun-Hepatitis • Alkoholbedingte Lebererkrankung • Nichtalkoholische Steatohepatitis • Medikamentenbedingte Lebererkrankung 14. Screening-Laboranalysen mit einem der folgenden abnormalen Laborergebnisse: • ALT >5 × obere Normgrenze (ULN) • AST >5 × ULN • Berechnete Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Methode) <60 mL/min; • Albumin < untere Normgrenze (LLN) • International Normalized Ratio (INR) >1,5. Patienten mit einer bekannten geerbten Blutkrankheit können mit Genehmigung des Prüfarztes der AbbVie Studie eingeschrieben werden, wenn INR >1,5 • Hämoglobin <LLN • Thrombozyten <120.000 Zellen pro mm³ • Absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten (ANC) <1.500 Zellen/µL (<1.200 Zellen/µL für schwarze Patienten oder Patienten afrikanischer Abstammung) • Indirektes Bilirubin >1,5 x ULN und direktes Bilirubin >ULN 15. Klinisch signifikant abnormales EKG oder EKG mit QT-Intervall für eine korrigierte Herzrate unter der Verwendung der Fridericia-Korrekturformel >450 msek beim Screening oder Tag 1 der Studie (vor Dosierung). 16. Einnahme jeglicher Prüfpräparate innerhalb einer Zeitspanne von 10 Halbwertszeiten des Produkts, falls bekannt, oder mindestens 6 Wochen vor der Verabreichung des zu untersuchenden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Medikaments. 17. Entscheidung des Prüfarztes, den Patienten für OBV, DSV, PTV/r oder RBV-Erhalt für ungeeignet zu halten. 18. Aktuell eingeschrieben an eine anderen klinischen Studie, vorherige Einschreibung in diese Studie oder vorherige Verwendung von Prüfpräparaten oder im Handel erhältlichen Anti-HCV-Agentien, einschließlich vorheriger Kontakt zu TVR, BOC, PTV, OBV, DSV oder RBV. Probanden, die zuvor an Studien von experimentellen Anti-HCV-Agentien teilgenommen haben, konnten mit Zustimmung des Prüfarztes eingeschrieben werden, wenn sie dokumentieren konnten, dass sie nur ein Placebo erhielten. Gleichzeitige Teilnahme an nicht-interventionellen, epidemiologischen oder Register-Studien konnten mit Zustimmung des Prüfarztes erlaubt werden. 19. Verwendung von Kolonie stimulierenden Faktoren, wie Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) oder Erythropoietin, innerhalb von 2 Monaten nach der Screening-Periode. 20. Unkontrollierte klinisch signifikante Herz-, Atemwegs-(außer milden Asthma), Leber-(außer HCV-Erkrankung), Magen-Darm-, hämatologischen oder psychiatrischen Krankheiten oder Störungen oder eine unkontrollierte medizinische Krankheit, die nicht in Beziehung mit der Hepatitis Erkrankung stehen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	53 Untersuchungsstandorte in USA, Kanada, und UK.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen <u>Arm B (OBV/PTV/r+DSV +PBO):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +PBO: zweimal täglich für 12 Wochen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre	<u>Primärer Endpunkt:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Patientenanteil mit SVR₁₂ (HCV-RNA < nicht quantifizierbar [LLOQ] 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation). <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Patientenanteil mit Hämoglobin-Abfall unter den Normwert am Ende der Behandlung. • SVR₁₂-Rate gegenüber der historischen Vergleichsrate von TVR+peg-IFN/RBV. • Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach und HCV-RNA <LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA $\geq$LLOQ am Ende der Behandlung) • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR₁₂, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA <LLOQ am Ende der Behandlung).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf einem 2-seitigen Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ und einer unterliegenden SVR ₁₂ -Rate von 90% in Arm A und 85% oder in Arm B, eine Fallzahl von 100 Patienten in Arm A und 200 Patienten in Arm B sollte eine Power von >95% erreicht werden um Nicht-Unterlegenheit von OBV/PTV/r+DSV oder OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/DSV (75%), und eine Power von >90% um Überlegenheit von OBV/PTV/r+DSV oder OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/DSV (75%) zeigen zu können.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimanalyse der Safetydaten wurde durchgeführt. Kriterium für einen vorzeitigen Studienabbruch war, dass das virologische Versagen im Studienarm ohne RBV deutlich größer ist als im Studienarm mit RBV. Als Folge würden alle Studienteilnehmer offen RBV erhalten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels IRT (Interactive-Response-Technology).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifiziert nach: IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC)

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	Randomisierung mittels IRT.
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?	Randomisierung mittels IRT.
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 doppelblinde Studie. a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulation <u>Intention-to-Treat (ITT) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der Randomisierung. <u>Safety (SAS) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. Wirksamkeitsanalyse <u>Primärer Wirksamkeitsanalyse:</u> SVR₁₂: Nicht-Unterlegenheit von Arm B zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des 2-seitigen 95%-Konfidenzintervalls (KI) sollte einen Patientenanteil mit einer SVR-Rate von 65% in Arm B erreichen um Nicht-Unterlegenheit zeigen zu können. SVR₁₂: Nicht-Unterlegenheit von Arm A zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des 2-seitigen 95%-KI sollte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einen Patientenanteil mit einer SVR-Rate von 65% in Arm A erreichen um Nicht-Unterlegenheit zeigen zu können. <u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u> • Patientenanteil mit steigendem Hämoglobinwert sollten die LLN unterschreiten am Ende der Behandlung zwischen Arm A und Arm B. • SVR₁₂: Überlegenheit von Arm A zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des KI sollte einen Patientenanteil von 75% erreichen. • SVR₁₂: Überlegenheit von Arm B zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des KI sollte einen Patientenanteil von 75% erreichen. • SVR₁₂: Nicht-Unterlegenheit von Arm B zu Arm A benötigt eine 10,5% Toleranz. • Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach und HCV-RNA $<$LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA $\geq$LLOQ am Ende der Behandlung). • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR₁₂, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA $<$LLOQ am Ende der Behandlung).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC), (CC, CT, TT) • HCV-RNA zu Baseline (<800.000 IU/mL, ≥ 800.000 IU/mL) • IP-10 zu Baseline (<600 ng/L, ≥ 600 ng/L) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Rasse (schwarz, nicht-schwarz) • Ethnizität (hispanisch, nicht-hispanisch) • Geografische Region (Nordamerika, nicht-Nordamerika) • BMI (<30 kg/m², ≥ 30 kg/m²) • Vorgeschichte Diabetes (ja, nein) • Vorgeschichte Hämophilie (ja, nein) • Vorgeschichte Depressionen oder bipolaren Störung (ja, nein) • Ehemaliger Konsument von Injektionsdrogen (ja, nein).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV):</u> a) 100 Patienten b) 100 Patienten c) 100 Patienten <u>Arm B (OBV/PTV/r+DSV +PBO):</u> a) 205 Patienten b) 205 Patienten c) 194 Patienten
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	Erster Patient erste Visite: 14. März 2013 Erster Patient erste Studiendosis: 28. März 2013 Letzter Patient letzte Studiendosis (Woche 12): 06. September 2013 Letzter Patient letzte Visite: 12. Dezember 2013 (Primäranalyse)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endet regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

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

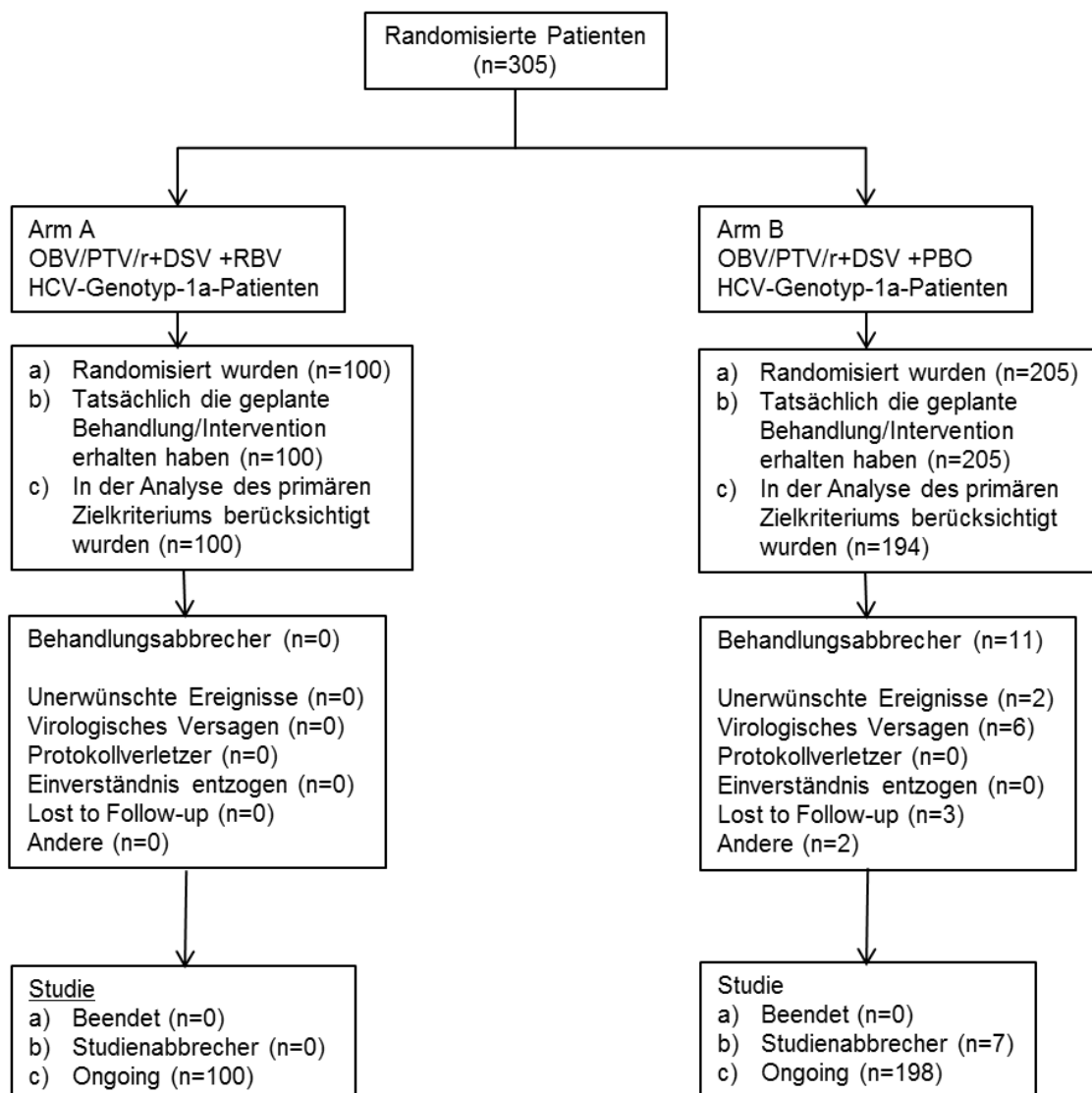


Abbildung 10 (Anhang): Patientenfluss der Studie PEARL-IV

Tabelle 4-241 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SAPPHIRE-I

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV +RBV bei unvorbehandelten Erwachsenen mit chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion ohne Zirrhose.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische und multinationale Phase III Studie im Zuteilungsverhältnis 3:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Ausschluss von hormonbasierten Verhütungsmethoden während der Studiendauer.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. - Frauen: - Mindestens 1 kompletten Menstruationszyklus keinen Geschlechtsverkehr praktiziert; - Sexuell aktiv ausschließlich mit weiblichen Partner; - Vor dem Screening seit mindestens 2 Jahren in der Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch den follikelstimulierenden Hormon [FSH]-Spiegel); - Chirurgisch sterilisiert (definiert als bilaterale Tubenligatur, bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) oder vasktomierter Partner; Im gebärfähigen Alter und sexuell aktiv mit männlich Partnern: - Mindestens 1 effektive Methode der Geburtenkontrolle zum Zeitpunkt des Screenings und 2 effektive Methoden der Geburtenkontrolle während der Studiendauer (nach vorliegender Patienteninformation und Einwilligungserklärung (ICF) oder anderen Fachinformationen), beginnend mit Tag 1 und bis 7 Monate nach Studienende oder RBV-Fachinformation.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Hinweis: orale, topische, injizierbare oder implantierte hormonelle Kontrazeptiva dürfen während der Studie nicht verwendet werden.) 3. Frauen mit negativen Schwangerschaftstest: • Bei der Serumprobe innerhalb von 35 Tagen vor der ersten Studienmedikation und • Als Baseline (vor Studiendosis) durch eine Urinprobe. 4. Sexuell aktive Männer, die chirurgisch sterilisiert sind oder ausschließlich männliche Sexualpartner haben, oder mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter mindestens 2 wirksame Verhütungsmethoden verwenden (wie in ICF oder anderen Fachinformationen beschrieben) beginnend mit dem ersten Tag und bis 7 Monate nach Studienende oder nach RBV Fachinformation. 5. Patienten, die noch nie eine antivirale Therapie für Hepatitis C erhalten haben. 6. Patienten waren bereit und in der Lage, die Behandlungen und geplanten Besuche beim Prüfarzt für die Dauer der Studie wahrzunehmen und sich an das Protokoll zu halten. 7. Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 18 bis $< 38 \text{ kg/m}^2$ beim Screening. 8. Bereitschaft zur Erteilung einer schriftlichen datierten Einverständniserklärung vor dem ersten Screening oder studienspezifischen Verfahren. 9. Vor Studienbeginn wurde die chronische HCV-Infektion wie folgt definiert: • Positiv für Anti-HCV-Antikörper (AK) oder HCV-RNA mindestens 6 Monate zum Zeitpunkt des Screenings; oder • Positiv für Anti-HCV-AK und HCV-RNA zum Zeitpunkt des Screening mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion. 10. Screening bestätigte HCV-Genotyp-1-Infektion. 11. Per lokalen Therapiestandard, dokumentierte Ergebnisse, wie folgt: • Eine Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während des Screening zeigt das Fehlen von Leberzirrhose, z. B. durch einen METAVIR-Score ≤ 3 oder Ishak-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Score ≤ 4; oder - FibroTest-Score $\leq 0,72$ und Aspartat-Aminotransferase (AST)-Thrombozyten-Verhältnis-Index (APRI) ≤ 2; oder - FibroScan $< 9,6$ kPa. Patienten mit einem nicht-qualifizierenden FibroTest/APRI oder FibroScan-Ergebnis können nur in die Studie eingeschlossen werden, wenn eine qualifizierte Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während der Screening durchgeführt wurde. 12. Patienten mit Plasma HCV-RNA > 10.000 IU/mL beim Screening. <u>Ausschlusskriterien:</u> - Vorgeschichte einer schweren, lebensbedrohlichen Überempfindlichkeit auf Arzneimittel. - Verwendung jeglicher pflanzlicher Präparate (einschließlich Mariendistel) innerhalb von 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor der ersten Studiendosis. - Frauen, die schwanger sind oder planen schwanger zu werden, stillen, oder Männer mit Partnerinnen die planen schwanger zu werden innerhalb von 7 Monaten (oder laut RBV-Fachinformation) nach der letzten Studienmedikation. - Nachweislichen Drogen- oder Alkoholmissbrauch (innerhalb von 6 Monaten vor Studienmedikation), die die Einhaltung des Protokolls verhindern kann. - Positive Testergebnisse für das Hepatitis Bs-Antigen (HBsAg) oder Antikörper gegen das humane Immundefizienz Virus (HIV-AK). - Patienten mit HCV-Infektion beim Screening, die nicht Genotyp-1 oder eine Ko-Infektion mit anderen Genotypen entspricht. - Verwendung aller unten aufgeführten Medikaments, als auch Kontraindikationen für r und RBV innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt): Kontraindizierte Medikamente - Alfuzosin - Amiodaron - Astemizol

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Bepridil - Bosentan - Buprenorphin - Clarithromycin - Carbamazepin - Chinidin - Cisaprid - Conivaptan - Dronedaron - Efavirenz - Elepriptan - Eplerenon - Everolimus - Fusidinsäure - Gemfibrozil - Itraconazol - Johanniskraut - Ketoconazol - Lovastatin - Methadon - Midazolam (oral) - Mifepriston - Modafinil - Montelukast - Mutterkornalkaloide - Nefazodon - Phenobarbital - Phenytoin - Pimozid - Pioglitazon - Propafenon - Quercetin - Rifabutin - Rifampin - Rosiglitazon - Salmeterol - Simvastatin - Telithromycin - Terfenadin - Triazolam - Trimethoprim - Troglitazon - Troleandomycin - Voriconazol

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Hormonbasierte Verhütungsmethoden Kontraindizierte Medikament, da eine Dosisanpassung erfolgen müsste - Alfentanil - Budesonid - Colchicin - Cyclosporin - Digoxin - Disopyramid - Divalproex - Erythromycin - Ethosuximid - Fentanyl - Fluticason - Lamotrigin - Lidocain - Mexiletin - Perphenadin - Risperidon - Sildenafil - Sirolimus - Tacrolimus - Tadalafil - Thioridazin - Vardenafil - Vinblastin - Vincristin - Warfarin 8. Verwendung von starken Inhibitoren oder Induktoren wie Cytochrom P450 (CYP)3A, Inhibitoren wie CYP2C8 innerhalb 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) der jeweiligen Medikamente vor Studienbeginn. 9. Positives Testergebnis im Drogen-Urin-Screening auf Opiate, Barbiturate, Amphetamine, Kokain, Benzodiazepine, Phencyclidin, Propoxyphen oder Alkohol, mit Ausnahme von einem positiven Ergebnis mit dokumentierten kurzfristigen Einsatz oder chronisch stabil von verschriebenen Medikamentenklasse oder ein einzelnes positives Ergebnis des Urin-Screenings auf Alkohol (Abschnitt 9.1.1 CSR). 10. Klinisch signifikante Anomalien, abgesehen von der HCV-Infektion, basierend auf den Ergebnissen einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Anamnese, einer körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, Laborprofil und einem 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), die den Patienten ungeeignet für die Studie machen. 11. Vorgeschichte von unkontrollierten Anfällen, unkontrollierter Diabetes mit einem Hämoglobin (A_{1C}) >8,5%, beim Screening, aktive oder verdächtige bösartige Tumoren oder bösartige Tumoren (außer Basalzellkarzinom oder Zervixkarzinom in situ) in den letzten 5 Jahren. 12. Alle aktuellen oder vergangenen klinischen Anzeichen einer Leberzirrhose wie Aszites oder Ösophagusvarizen oder vorherige Biopsie mit Anzeichen einer Zirrhose, z. B. durch einen METAVIR-Score >3 oder Ishak-Score >4. 13. Jede Ursache von Lebererkrankungen, ausgenommen chronische HCV-Infektion, wie folgt: • Hämochromatose • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Wilson-Krankheit • Autoimmun-Hepatitis • Alkoholbedingte Lebererkrankung • Nichtalkoholische Steatohepatitis • Medikamentenbedingte Lebererkrankung 14. Screening-Laboranalysen mit einem der folgenden abnormalen Laborergebnisse: • ALT >5 × obere Normgrenze (ULN) • AST >5 × ULN • Berechnete Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Methode) <60 mL/min • Albumin < untere Normgrenze (LLN) • International Normalized Ratio (INR) >1,5. Patienten mit einer bekannten geerbten Blutkrankheit können mit Genehmigung des Prüfarztes der AbbVie Studie eingeschrieben werden, wenn der INR >1,5 • Hämoglobin <LLN • Thrombozyten <120.000 Zellen pro mm³ • Absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten (ANC) <1.500 Zellen/µL (<1.200 Zellen/µL für schwarze Patienten oder Patienten afrikanischer Abstammung) • Indirektes Bilirubin >1,5 x ULN und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		direktes Bilirubin >ULN. 15. Klinisch signifikant abnormales EKG oder EKG mit QT-Intervall für eine korrigierte Herzrate unter der Verwendung der Fridericia-Korrekturformel >450 msek beim Screening oder Tag 1 der Studie (vor Dosierung). 16. Einnahme jeglicher Prüfpräparate innerhalb einer Zeitspanne von 10 Halbwertszeiten des Produkts, falls bekannt, oder mindestens 6 Wochen vor der Verabreichung des zu untersuchenden Medikaments. 17. Entscheidung des Prüfarztes, den Patienten für OBV, DSV, PTV/r oder RBV-Erhalt für ungeeignet zu halten. 18. Aktuell eingeschrieben in eine andere klinischen Studie, vorherige Einschreibung in diese Studie oder vorherige Verwendung von Prüfpräparaten oder im Handel erhältlichen Anti-HCV-Agentien einschließlich vorherigen Kontakt zu TVR, BOC, PTV/r, OBV, DSV oder RBV. Probanden, die zuvor an Studien von experimentellen Anti-HCV-Agentien teilgenommen haben, konnten mit Zustimmung des Prüfarztes eingeschrieben werden, wenn sie dokumentieren konnten, dass sie nur ein Placebo erhielten. Gleichzeitige Teilnahme an nicht-interventionellen, epidemiologischen oder Register-Studien konnte mit Zustimmung des Prüfarztes erlaubt werden. 19. Verwendung von Kolonie stimulierenden Faktoren, wie Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) oder Erythropoietin, innerhalb von 2 Monaten nach der Screening-Periode. 20. Unkontrollierte klinisch signifikante Herz-, Atemwegs-(außer milden Asthma), Leber-(außer HCV-Erkrankung), Magen-Darm-, hämatologischen oder psychiatrischen Krankheiten oder Störungen oder eine unkontrollierte medizinische Krankheit, die nicht in Beziehung mit der Hepatitis Erkrankung steht.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	79 Untersuchungsstandorte in USA, Australien, Österreich, Kanada, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Neuseeland, Spanien, Schweden, Schweiz und UK
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		+DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen <u>Arm B (PBO):</u> PBO für OBV/PTV/r +RBV dann OBV/PTV/r+DSV +RBV für weitere 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	<u>Primärer Endpunkt:</u> Patientenanteil mit SVR₁₂ (HCV-RNA < nicht quantifizierbar [LLOQ] 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation). <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • ALT-Rate während der Behandlung • SVR₁₂-Rate gegenüber der historischen Vergleichsrate von TVR+peg-IFN/RBV. • Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach und HCV-RNA <LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA $\geq$LLOQ am Ende der Behandlung) • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR₁₂, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA <LLOQ am Ende der Behandlung).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplant wurden 450 Patienten und der Annahme das 92% der Patienten der OBV/PTV/r+DSV +RBV-Behandlung ein SVR₁₂ erreichen, dann benötigt diese Studie eine Power >90% mit einem 2-seitigen 95%-Lower Confidence Bound (LCB) >70% um Nicht-Unterlegenheit zeigen zu können und eine Power >90% mit einem 2-seitigen 95%-LCB >80% (basierend auf eine approximierten Binomialverteilung Einstichproben-test) um Überlegenheit zeigen zu können. Keine Adjustierung der Dropout, da diese Patienten nach Post-Behandlungswoche 12 als Versager für SVR₁₂ gezählt werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels IRT (Interactive-Response-Technology).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach: • IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC) • HCV-Genotyp-1 (1a, 1b)
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	Randomisierungssystem mittels IRT.
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?	Randomisierungssystem mittels IRT.
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 doppelblinde Studie. a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulation <u>Intention-to-Treat (ITT) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der Randomisierung. <u>Safety (SAS) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. Wirksamkeitsanalyse <u>Primärer Wirksamkeitsanalyse:</u> SVR₁₂: Nicht-Unterlegenheit von Arm A zur historischen Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI) sollte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		70% erreichen. SVR₁₂: Überlegenheit von Arm A zur historischen Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des KI sollte 70% erreichen. <u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u> • ALT-Rate der OBV/PTV/r+DSV +RBV-Behandlung im Vergleich zur PBO-Behandlung während der doppelblinden Behandlungsperiode • SVR₁₂: HCV-Genotyp-1a-Patienten, Überlegenheit der OBV/PTV/r+DSV +RBV-Behandlung zur historischen Rate von TVR+peg-IFN/RBV zeigen zu können, sollte die untere Grenze des KI 75% erreichen. • SVR₁₂: HCV-Genotyp-1b-Patienten, Überlegenheit der OBV/PTV/r+DSV + RBV-Behandlung zur historischen Rate von TVR+peg-IFN/RBV zeigen zu können, sollte die untere Grenze des KI 75% erreichen. • Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach und HCV-RNA $<$LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA $\geq$LLOQ am Ende der Behandlung). • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR₁₂, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA $<$LLOQ am Ende der Behandlung).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• HCV-Genotyp-1 (1a, 1b, andere) • HCV-RNA zu Baseline (<800.000 IU/mL, ≥ 800.000 IU/mL) • IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC), (CC, CT, TT) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<55 Jahre, ≥ 55 Jahre), (<65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geburtsjahr (<1945, 1945 bis 1965, >1965) • Rasse (schwarz, nicht-schwarz); • Ethnizität (hispanisch, keine Ethnizität) • Geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien) und Länder • BMI (<30 kg/m², ≥ 30 kg/m²) • IP-10 zu Baseline (<600 ng/L, ≥ 600 ng/L) • Patienten mit RBV-Dosismodifikation (ja,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nein) - Vorgeschichte Diabetes (ja, nein) - Vorgeschichte Hämophilie (ja, nein) - Vorgeschichte Depressionen oder bipolaren Störung (ja, nein) - Ehemaliger Konsument von Injektionsdrogen (ja, nein) - Fibrosestatus zu Baseline (F0 - F1, F2 - F3)
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	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV):</u> a) 477 Patienten b) 473 Patienten c) 464 Patienten <u>Arm B (PBO):</u> a) 159 Patienten b) 158 Patienten c) 157 Patienten
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	Erster Patient erste Visite: 27. November 2012 Erster Patient erste Studiendosis: 07. Dezember 2012 Letzter Patient letzte Studiendosis: 24. Oktober 2013 (Primäranalyse) Letzter Patient letzte Visite: 04. November 2013 (Primäranalyse)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endet regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

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

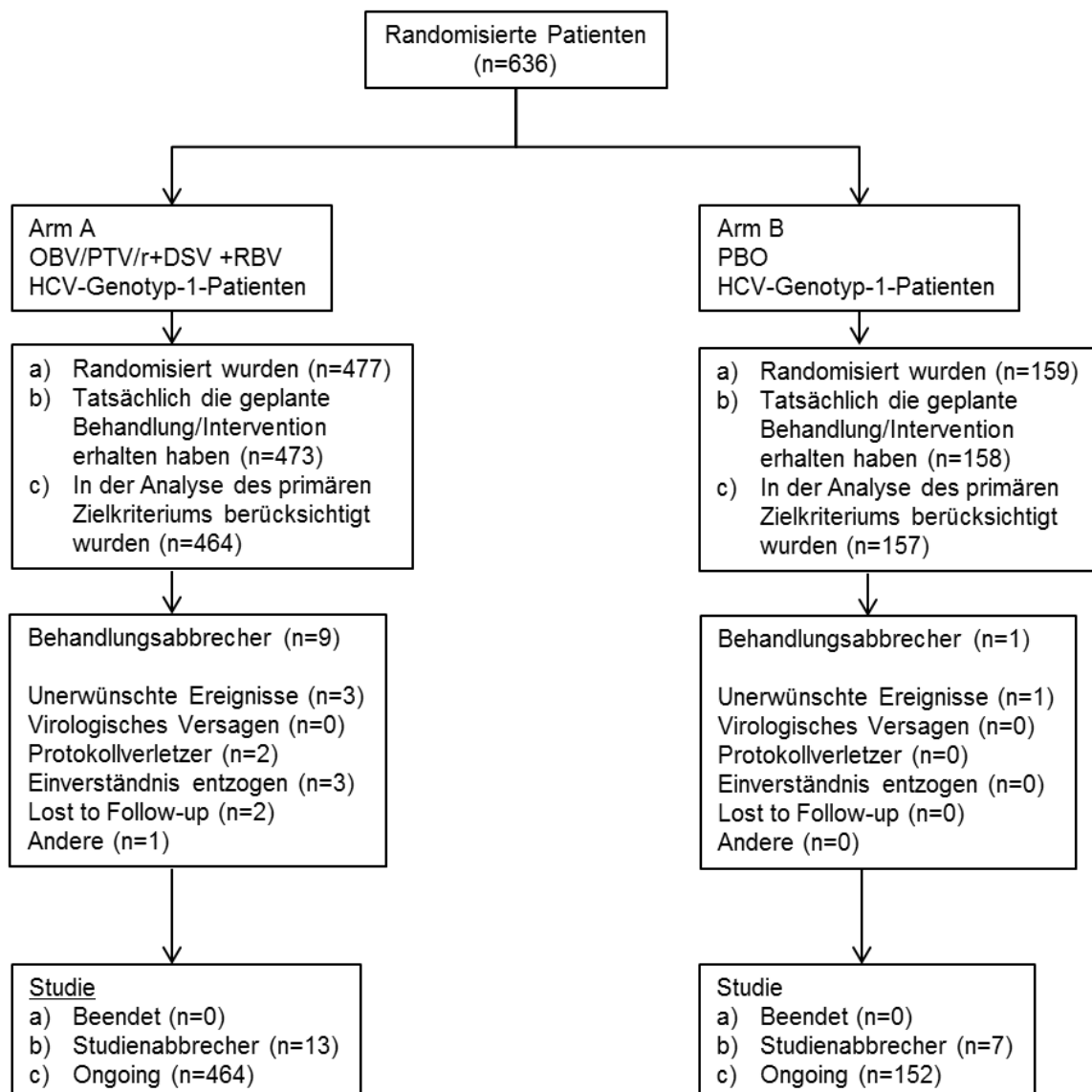


Abbildung 11 (Anhang): Patientenfluss der Studie SAPPHERE-I

Tabelle 4-242 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SAPPHIRE-II

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV +RBV bei vorbehandelten Erwachsenen mit chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion ohne Zirrhose.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische und multinationale Phase III Studie im Zuteilungsverhältnis 3:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Ausschluss von hormonbasierten Verhütungsmethoden während der Studiendauer.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. - Frauen: - Mindestens 1 kompletten Menstruationszyklus keinen Geschlechtsverkehr praktiziert; - Sexuell aktiv ausschließlich mit weiblichen Partner; - Vor dem Screening seit mindestens 2 Jahren in der Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch den follikelstimulierenden Hormon [FSH]-Spiegel); - Chirurgisch sterilisiert (definiert als bilaterale Tubenligatur, bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) oder vasktomierter Partner; Im gebärfähigen Alter und sexuell aktiv mit männlichen Partnern: - Mindestens 1 effektive Methode der Geburtenkontrolle zum Zeitpunkt des Screenings und 2 effektive Methoden der Geburtenkontrolle während der Studiendauer (nach vorliegender Patienteninformation und Einwilligungserklärung (ICF) oder anderen Fachinformationen), beginnend mit Tag 1 und bis 7 Monate nach Studienende oder RBV-Fachinformation.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Hinweis: orale, topische, injizierbare oder implantierte hormonelle Kontrazeptiva durften während der Studie nicht verwendet werden.) Nicht im gebärfähigen Alter, definiert als: • Vor dem Screening bereits 2 Jahren in der Postmenopause (definiert als mit Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter, Postmenopausenstatus bestätigt durch den FSH-Spiegel) • Chirurgisch sterilisiert (definiert als bilaterale Tubenligation, bilaterale Oophorektomie, oder Hysterektomie), oder vasktomierter Partner; • Abstinenz (mindestens 1 kompletten Menstruationszyklus) praktizieren; • Ausschließlich mit weiblichen Partnern sexuell aktiv. 3. Frauen mit negativen Schwangerschaftstest: • Bei der Serumprobe innerhalb 35 Tagen vor der ersten Studienmedikation und • Als Baseline (vor Studiendosis) durch eine Urinprobe. Patientinnen mit einem grenzwertigen humanen Choriongonadotropin (hCG) Ergebnis beim Screening und/oder Tag 1 beim Studienbeginn, außer: • Dokumentierte Vorgeschichte einer bilateralen Tubenligation, Hysterektomie, bilateralen Oophorektomie; oder • Bestätigte Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch FSH-Spiegel beim Screening). 4. Sexuell aktive Männer, die chirurgisch sterilisiert oder ausschließlich männliche Sexualpartner haben, oder mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter mindestens 2 wirksame Verhütungsmethoden verwenden (wie in ICF oder anderen Fachinformationen beschrieben) beginnend mit dem ersten Tag und bis 7 Monate nach Studienende oder nach RBV Fachinformation. 5. Patienten sollten dokumentieren können, dass sie eine vorherigen peg-IFN/RBV-Kombinationstherapie erhalten haben und einer der folgenden Kategorien zugeordnet werden können: <u>Null-Responder:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erhielten mindestens 12 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten keinen HCV-RNA-Abfall von 2 log₁₀ IU/mL in Woche 12 (Wochen 10 - 16); oder • Erhielten mindestens 4 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten einen HCV-RNA-Abfall <1 log₁₀ IU/mL in Woche 4 (≥25 Tage); oder <u>Partial-Responder:</u> Erhielten mindestens 20 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten einen HCV-RNA-Abfall ≥2 log₁₀ IU/mL in Woche 12 (Wochen 10 - 16), aber fielen nicht unter die HCV-RNA-Nachweisbarkeitsgrenze. <u>Relapser:</u> Erhielten mindestens 36 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und fielen unter die HCV-RNA-Nachweisbarkeitsgrenze, ohne weitere Evidenz bis zum Ende der Behandlung, jedoch nachweisbar bis 52 Wochen in der Follow-up-Phase. Die Viruslast der vorherigen Art der Non-Response sollte durch die vorherige peg-IFN/RBV-Behandlung dokumentiert sein. Die peg-IFN/RBV-Therapie sollte mindestens 2 Monate vor dem Screening abgeschlossen sein. 6. Patienten waren bereit und in der Lage, die Behandlungen und geplanten Besuche beim Prüfarzt für die Dauer der Studie wahrzunehmen und sich an das Protokoll zu halten. 7. Body-Mass-Index (BMI) von ≥18 bis <38 kg/m² beim Screening. 8. Bereitschaft zur Erteilung einer schriftlichen datierten Einverständniserklärung vor dem ersten Screening oder studienspezifischen Verfahren. 9. Vor Studienbeginn wurde die chronische HCV-Infektion wie folgt definiert: • Positiv für Anti-HCV-Antikörper (AK) oder HCV-RNA mindestens 6 Monate und positiv für HCV-RNA und anti-HCV-AK zum Zeitpunkt des Screenings; oder • Positiv für Anti-HCV-AK und HCV-RNA zum Zeitpunkt des Screenings mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion. 10. Screening bestätigt HCV-Genotyp-1-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Infektion. 11. Per lokalen Therapiestandard, dokumentierte Ergebnisse, wie folgt: • Eine Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während des Screenings zeigt das Fehlen von Leberzirrhose, z. B. durch einen METAVIR-Score ≤ 3 oder Ishak-Score ≤ 4; oder • FibroTest-Score $\leq 0,72$ und Aspartat-Aminotransferase (AST)-Thrombozyten-Verhältnis-Index (APRI) ≤ 2; oder • FibroScan $< 9,6$ kPa. Patienten mit einem nicht-qualifizierenden FibroTest/APRI oder FibroScan-Ergebnis können nur in die Studie eingeschlossen werden, wenn eine qualifizierte Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während der Screening durchgeführt wurde. 12. Patienten mit Plasma HCV-RNA > 10.000 IU/mL beim Screening. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorgeschichte von schweren, lebensbedrohlichen oder anderen signifikanten Überempfindlichkeit auf Arzneimittel. 2. Verwendung jeglicher pflanzlicher Präparate (einschließlich Mariendistel) innerhalb von 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor der ersten Studiendosis. 3. Frauen, die schwanger sind oder planen schwanger zu werden, stillen, oder Männer mit Partnerinnen die schwanger sind oder planen schwanger zu werden innerhalb von 7 Monaten (oder laut RBV-Fachinformation) nach letzter Studienmedikation. 4. Nachweislichen Drogen- oder Alkoholmissbrauch (innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn), der die Einhaltung des Protokolls verhindern kann. 5. Positive Testergebnisse für Hepatitis Bs-Antigen (HBsAg) oder Antikörper gegen das humane Immundefizienz-Virus (HIV-AK). 6. Patienten mit HCV-Infektion beim Screening, die nicht Genotyp-1 oder einer Ko-Infektion mit anderen Genotypen entspricht. 7. Verwendung aller unten aufgeführten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Medikamente, als auch Kontraindikationen für r und RBV innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt): Kontraindizierte Medikamente - Alfuzosin - Amiodaron - Astemizol - Bepridil - Bosentan - Buprenorphin - Clarithromycin - Carbamazepin - Chinidin - Cisaprid - Conivaptan - Dronedaron - Efavirenz - Eleptriptan - Eplerenon - Everolimus - Fusidinsäure - Gemfibrozil - Itraconazol - Ketoconazol - Lovastatin - Methadon - Midazolam (oral) - Mifepriston - Modafinil - Montelukast - Mutterkornalkaloide - Nefazodon - Phenobarbital - Phenytoin - Pimozid - Pioglitazon - Propafenon - Quercetin - Rifabutin - Rifampin - Rosiglitazon - Salmeterol - Simvastatin - St. John's Wort

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Telithromycin - Terfenadin - Triazolam - Trimethoprim - Troglitazon - Troleandomycin - Voriconazol - Hormonale Kontrazeptiva Kontraindizierte Medikamente, da eine Dosisanpassung erfolgen müsste - Alfentanil - Budesonid - Colchicin - Cyclosporin - Digoxin - Disopyramid - Divalproex - Erythromycin - Ethosuximid - Fentanyl - Fluticason - Lamotrigin - Lidocain (gestattet als Lokalanästhetikum) - Mexiletin - Perphenadin - Risperidon - Sildenafil - Sirolimus - Tacrolimus - Tadalafil - Thioridazin - Vardenafil - Vinblastin - Vincristin - Warfarin Nicht alle kontraindizierten Medikamente mit r und RBV sind gelistet. Die komplette Liste der kontraindizierten Medikamente befindet sich in der r- und RBV-Fachinformation. 8. Verwendung von starken Inhibitoren oder Induktoren wie Cytochrom P450 (CYP) 3A und Inhibitoren wie CYP2C8 innerhalb 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor Studienmedikation.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		9. Testergebnis im Drogen-Urin-Screening auf Opiate, Barbiturate, Amphetamine, Kokain, Benzodiazepine, Phencyclidin, Propoxyphen oder Alkohol, mit Ausnahme von einem positiven Ergebnis mit dokumentierten kurzfristigen Einsatz oder chronisch stabil von verschriebenen Medikamentenklasse oder ein einzelnes positives Ergebnis des Urin-Screenings auf Alkohol (Abschnitt 9.1.1 CSR). 10. Klinisch signifikante Anomalien, abgesehen von der HCV-Infektion, basierend auf den Ergebnissen einer Anamnese, einer körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, Laborprofil und einem 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), die den Patienten ungeeignet für die Studie machen. 11. Vorgeschichte von unkontrollierten Anfällen, unkontrollierte Diabetes mit einem Hämoglobin (A_{1C}) >8,5% beim Screening, aktive oder verdächtige bösartige Tumoren oder bösartige Tumoren in der Vorgeschichte (außer Basalzellkarzinom oder Zervixkarzinom in situ) in den letzten 5 Jahren. 12. Alle aktuellen oder vergangenen klinischen Anzeichen einer Leberzirrhose wie Aszites oder Ösophagusvarizen oder vorherige Biopsie mit Anzeichen einer Zirrhose, z. B. durch einen METAVIR-Score >3 oder Ishak-Score >4. 13. Jede Ursache von Lebererkrankungen, ausgenommen chronische HCV-Infektion, wie folgt: • Hämochromatose • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Wilson-Krankheit • Autoimmun-Hepatitis • Alkoholbedingte Lebererkrankung • Medikamentenbedingte Lebererkrankung Steatose und Steatohepatitis bei einer Leberbiopsie gleichzeitig mit HCV-bezogenen Änderungen, sind keine Ausschlusskriterien, es sei denn, die Steatohepatitis gilt als die Hauptursache für die Lebererkrankungen. 14. Screening-Laboranalysen, mit einem der folgenden abnormalen Laborergebnisse: • ALT >5 × obere Normgrenze (ULN) • AST >5 × ULN • Berechnete Kreatinin-Clearance (mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Cockcroft-Gault-Methode) <60 mL/min; • Albumin < untere Normgrenze (LLN); • International Normalized Ratio (INR) >1,5. Patienten mit einer bekannten geerbten Blutkrankheit können mit Genehmigung des Prüfarztes der AbbVie Studie eingeschrieben werden, wenn INR >1,5; • Hämoglobin <LLN; • Thrombozyten <120.000 Zellen pro mm³; • Absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten (ANC) <1.500 Zellen/μL (<1.200 Zellen/μL für schwarze Patienten oder Patienten afrikanischen Abstammung); • Indirektes Bilirubin >1,5 x ULN und direktes Bilirubin >ULN. 15. Klinisch signifikant abnormales EKG oder EKG mit QT-Intervall für eine korrigierte Herzrate unter der Verwendung der Fridericia-Korrekturformel >450 msec beim Screening oder Tag 1 der Studie (vor Dosierung). 16. Einnahme jeglicher Prüfpräparate innerhalb einer Zeitspanne von 10 Halbwertszeiten des Produkts, falls bekannt, oder mindestens 6 Wochen vor der Verabreichung des zu untersuchenden Medikaments. 17. Entscheidung des Prüfarztes den Patienten für OBV, DSV, PTV/r oder RBV-Erhalt für ungeeignet zu halten. 18. Aktuell eingeschrieben in eine andere klinische Studie, vorheriger Einschreibung in diese Studie oder vorherige Verwendung von Prüfpräparaten oder im Handel erhältlichen Anti-HCV-Agentien (außer IFN und/oder peg-IFN/RBV), einschließlich vorherigen Kontakt zu TVR, BOC, PTV, OBV oder DSV. Probanden, die zuvor an Studien von experimentellen Anti-HCV-Agentien teilgenommen haben, konnten mit Zustimmung des Prüfarztes eingeschrieben werden, wenn sie dokumentieren konnten, dass sie nur ein Placebo erhalten hatten. Gleichzeitige Teilnahme an nicht-interventionellen, epidemiologischen oder Register-Studien konnte mit Zustimmung des Prüfarztes erlaubt werden. 19. Verwendung von Kolonie stimulierenden Faktoren, wie Granulozyten-Kolonie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		stimulierenden Faktor (G-CSF) oder Erythropoietin, innerhalb von 2 Monaten nach der Screening-Periode. 20. Unkontrollierte klinisch signifikante Herz-, Atemwegs- (außer milden Asthma), Leber- (außer HCV-Erkrankung), Magen-Darm-, hämatologischen oder psychiatrischen Krankheiten oder Störungen oder eine unkontrollierte medizinische Krankheit, die nicht in Beziehung mit der Hepatitis Erkrankung steht.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	76 Untersuchungsstandort in Australien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Mexiko, Niederlande, Portugal, Russische Föderation, Spanien, UK und USA/Puerto Rico.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen <u>Arm B (PBO):</u> PBO für OBV/PTV/r +RBV dann OBV/PTV/r+DSV +RBV für weitere 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	<u>Primärer Endpunkt:</u> Patientenanteil mit SVR₁₂ (HCV-RNA < nicht quantifizierbar [LLOQ] 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation). <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - ALT-Rate während der Behandlung - SVR₁₂-Rate gegenüber der historischen Vergleichsrate von TVR+peg-IFN/RBV. - Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach und HCV-RNA <LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA $\geq$LLOQ am Ende der Behandlung). - Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR₁₂, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA <LLOQ am Ende der Behandlung).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	400 Patienten wurden im Zuteilungsverhältnis 3:1 in die OBV/PTV/r+DSV +RBV- und PBO-Behandlung (300 Patienten wurden in Arm A und 100 Patienten in Arm B randomisiert) eingeschrieben. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt SVR₁₂ wurde in Arm A gemessen. Mit einer Fallzahl von 300 Patienten und der Annahme das 85% der Patienten in Arm A ein SVR₁₂ erreichen, dann benötigt diese Studie eine Power >90% mit einem 2-seitigen 95%-Lower Confidence Bound (LCB) >60% um Nicht-Unterlegenheit zeigen zu können und eine Power >90% mit einem 2-seitigen 95%-LCB >70% (basierend auf eine approximierten Binomialverteilung Einstichproben-test) um Überlegenheit zeigen zu können. Keine Adjustierung der Dropout, da diese Patienten nach Post-Behandlungswoche 12 als Versager für SVR₁₂ gezählt werden.
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 mittels IRT (Interactive-Response-Technology).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach: • IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC) • HCV-Genotyp-1 (1a, nicht-1a)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierungssystem mittels IRT.
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?	Randomisierungssystem mittels IRT.
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 doppelblinde Studie. a) ja b) ja c) ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulation <u>Intention-to-Treat (ITT) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der Randomisierung. <u>Safety (SAS) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. Wirksamkeitsanalyse <u>Primärer Wirksamkeitsanalyse:</u> SVR₁₂: Nicht-Unterlegenheit von Arm A zur historischen Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls (KI) sollte 60% erreichen. SVR₁₂: Überlegenheit von Arm A zur historischen Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des KI sollte 70% erreichen. <u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u> - ALT-Rate der OBV/PTV/r+DSV +RBV-Behandlung im Vergleich zur PBO-Behandlung während der doppelblinden Behandlungsperiode - SVR₁₂: HCV-Genotyp-1a-Patienten, Überlegenheit der OBV/PTV/r+DSV +RBV-Behandlung zur historischen Rate von TVR+peg-IFN/RBV zeigen zu können, sollte die untere Grenze des KI 65% erreichen. - SVR₁₂: HCV-Genotyp-1b-Patienten, Überlegenheit der OBV/PTV/r+DSV + RBV-Behandlung zur historischen Rate von TVR+peg-IFN/RBV zeigen zu können, sollte die untere Grenze des KI 77% erreichen. - Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach und HCV-RNA $<$LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA $\geq$LLOQ am Ende der Behandlung).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR₁₂, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA $<$LLOQ am Ende der
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Art der Response der vorherige peg-IFN/RBV-Behandlung (Null-Responder, Partial-Responder, Relapser) • HCV-RNA zu Baseline (<800.000 IU/mL, ≥ 800.000 IU/mL) • IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<55 Jahre, ≥ 55 Jahre), (<65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geburtsjahr (<1945, 1945 bis 1965, >1965) • Rasse (schwarz, nicht-schwarz) • Ethnizität (hispanisch, keine Ethnie) • Geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien) und Länder • BMI (<30 kg/m², ≥ 30 kg/m²) • IP-10 zu Baseline (<600 ng/L, ≥ 600 ng/L) • HOMA-IR zu Baseline (<3 mU x mmol/L², ≥ 3 mU x mmol/L²) • Patienten mit RBV Dosismodifikation (ja, nein) • Vorgeschichte Diabetes (ja, nein) • Vorgeschichte Hämophilie (ja, nein) • Vorgeschichte Depressionen oder bipolaren Störung (ja, nein) • Ehemaliger Konsument von Injektionsdrogen (ja, nein) • Fibrosestatus zu Baseline (F0 - F1, F2, $\geq$F3)
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	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV):</u> a) 297 Patienten b) 297 Patienten c) 292 Patienten <u>Arm B (PBO):</u> a) 98 Patienten b) 97 Patienten c) 96 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	Siehe Flow-Chart.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 14. November 2012 Erster Patient erste Studiendosis: 03. Dezember 2012 Letzter Patient letzte Studiendosis: 15. November 2013 Letzter Patient letzte Visite: 3. Dezember 2013 (Primäranalyse)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endet regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

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

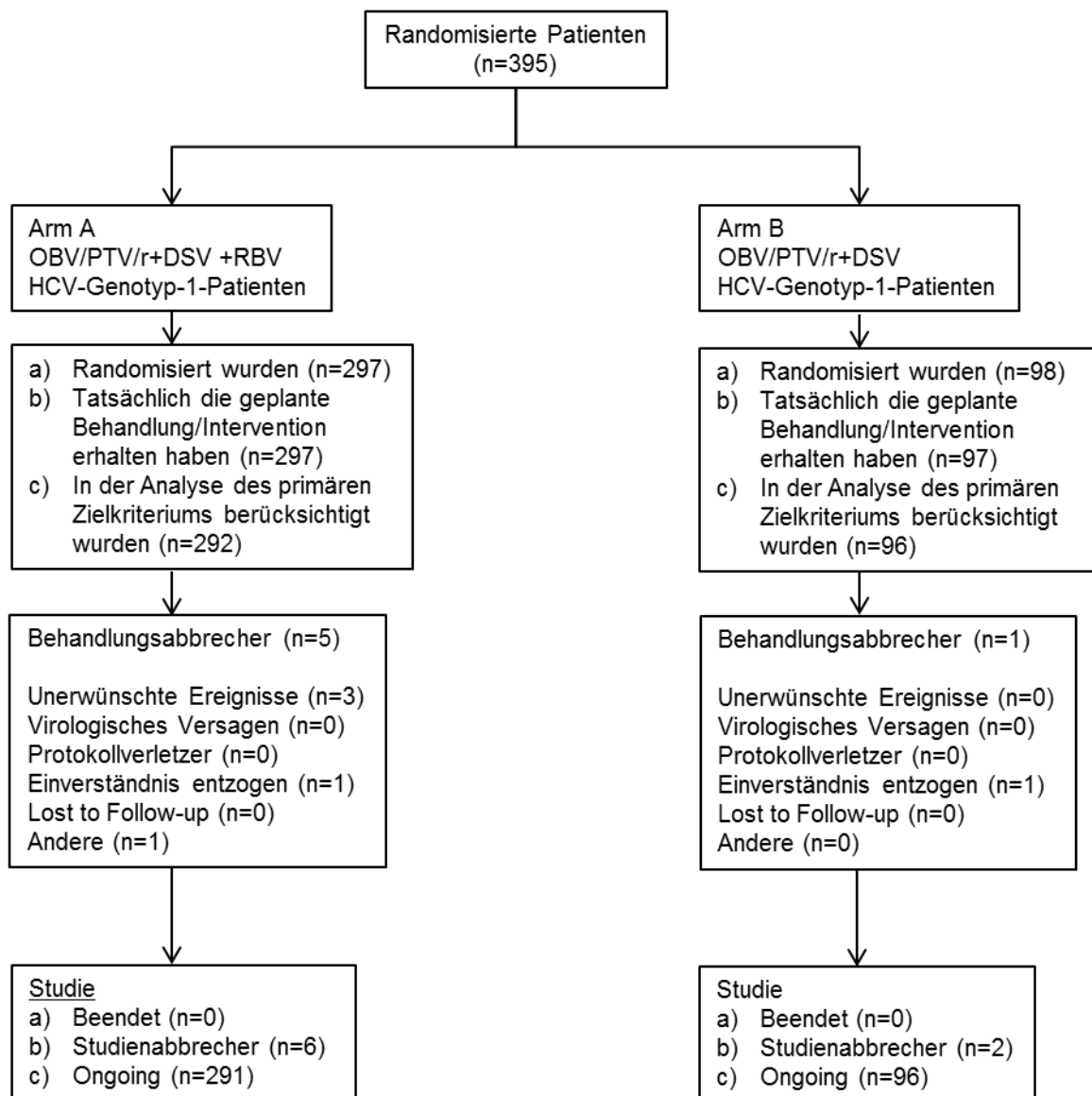


Abbildung 12 (Anhang): Patientenfluss der Studie SAPPHERE-II

Tabelle 4-243 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TURQUOISE-I

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV +RBV bei Erwachsenen mit chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion und HIV-1-Ko-Infektion.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, multizentrische Phase II/III Studie im Zuteilungsverhältnis 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Ausschluss von hormonbasierten Verhütungsmethoden während der Studiendauer. HIV-1-RNA Plasma < nicht quantifizierbar (LLOQ) mindestens zweimal innerhalb 24 Wochen vor Screening.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. - Frauen: - Mindestens 1 kompletten Menstruationszyklus keinen Geschlechtsverkehr praktiziert; - Sexuell aktiv ausschließlich mit weiblichen Partner; Im gebärfähigen Alter und sexuell aktiv mit männlichen Partnern: - Mindestens 1 effektive Methode der Geburtenkontrolle während der Studiendauer (nach vorliegender Patienteninformation und Einwilligungserklärung (ICF) oder anderen Fachinformationen beschrieben), beginnend mit dem Tag 1 bis 7 Monate nach Studienende oder RBV-Fachinformation. (Hinweis: hormonelle Kontrazeptiva einschließlich orale, topische, injizierbare oder implantierbare Kontrazeptiva dürfen während der Studie nicht verwendet werden.); Nicht im gebärfähigen Alter, definiert als: - Vor dem Screening seit mindestens 2 Jahren in der Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch den follikelstimulierenden Hormon

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		[FSH]-Spiegel); • Chirurgisch sterilisiert (definiert als bilaterale Tubenligation, bilaterale Oophorektomie, oder Hysterektomie) oder vasktomierter Partner; 3. Frauen mit negativen Schwangerschaftstest: • Serumprobe innerhalb von 35 Tagen vor der Randomisierung; und • am Einschreibungstag durch eine Urinprobe (Patienten in Part 1b, vor Randomisierung). • als Baseline (vor Studiendosis) durch eine Urinprobe (Patientinnen in Part 1b und 2) 4. Sexuell aktive Männer, die chirurgisch sterilisiert sind oder ausschließlich männliche Sexualpartner haben oder mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter mindestens 2 wirksame Verhütungsmethoden verwenden (wie in ICF oder anderen Fachinformationen beschrieben) beginnend mit Tag 1 bis 7 Monate nach letzter Studienmedikation oder RBV-Fachinformation. 5. Patienten sollten HCV unvorbehandelt oder peg-IFN/RBV vorbehandelt sein. Patienten sollten dokumentieren können, dass sie eine vorherigen peg-IFN/RBV-Kombinationstherapie erhalten haben und einer der folgenden Kategorien zugeordnet werden können: <u>Null-Responder:</u> • Erhielten mindestens 12 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten keinen HCV-RNA-Abfall von 2 log₁₀ IU/mL in Woche 12 (Wochen 10 - 16); oder • Erhielten mindestens 4 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten einen HCV-RNA-Abfall <1 log₁₀ IU/mL in Woche 4 (≥25 Tage); oder Hinweis: Genotyp-1a-Patienten, frühere Null-Responder mit Zirrhose werden in Part 1b nicht eingeschrieben. <u>Partial-Responder:</u> Erhielten mindestens 20 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten einen HCV-RNA-Abfall ≥2 log₁₀ IU/mL in Woche 12 (Wochen 10 - 16), aber fielen nicht unter die HCV-RNA-Nachweisbarkeitsgrenze. <u>Relapser:</u> Erhielten mindestens 36 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und fielen unter die HCV-RNA-Nachweisbarkeitsgrenze, ohne weitere Evidenz bis zum Ende der Behandlung, jedoch nachweisbar bis 52 Wochen in der Follow-up-Phase. Die Viruslast der vorherigen Art der Non-Response sollte durch die vorherige peg-IFN/RBV-Behandlung dokumentiert sein. Die peg-IFN/RBV-Therapie sollte mindestens 2 Monate vor dem Screening abgeschlossen sein. 6. Patienten waren bereit und in der Lage, die Behandlungen und geplanten Besuche beim Prüfarzt für die Dauer der Studie wahrzunehmen und sich an das Protokoll zu halten. 7. Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 18 bis $< 38 \text{ kg/m}^2$ beim Screening. 8. Bereitschaft zu Erteilung einer schriftlichen datierten Einverständniserklärung vor dem ersten Screening oder studienspezifischen Verfahren. 9. Vor Studienbeginn wurde die chronische HCV wie folgt definiert: • Positiv für Anti-HCV-Antikörper (AK) oder HCV-RNA mindestens 6 Monate und positiv für HCV-RNA und anti-HCV-AK zum Zeitpunkt des Screenings; oder • Positiv für Anti-HCV-AK und HCV-RNA zum Zeitpunkt des Screenings mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion. 10. Screening bestätigt HCV-Genotyp-1-Infektion. 11. Patienten mit Plasma HCV-RNA $> 10.000 \text{ IU/mL}$ beim Screening. 12. Positiv für HIV-AK zum Zeitpunkt des Screenings. 13. Patienten mit Plasma HIV-1-RNA $< 40 \text{ Kopien/mL}$ beim Screening unter Verwendung von des Abbott RealTime HIV-1-Test, und mit Plasma-HIV-1-RNA $< \text{LLOQ}$ mindestens zweimal innerhalb von 24 Wochen vor Screening einschließlich eines qualifizierenden Ergebnis mindestens 8 Wochen vor Screening. Patienten einzelnen (unbestätigten) Plasma HIV-1-RNA $> \text{LLOQ}$ und $< 200 \text{ Kopien/mL}$ innerhalb 24 Wochen vor Screening dürfen mit Zustimmung des Prüfarzt teilnehmen. 14. Zahl der CD4+Zellen $\geq 200 \text{ Zellen/mm}^3$ oder CD4+% $\geq 14\%$ beim Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		15. Stabile HIV-1-antiretrovirale Therapie (ART) für mindestens 8 Wochen vor Screening. Die HIV-1-ART sollte zwei Nukleosid/Nukleotid reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI) plus einen der folgenden r-boosted Proteaseinhibitoren einschließen, oder den Integraseinhibitor Raltegravir (RAL). NNRTI-Kombination sollte entweder: • Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) oral einmal täglich (QD) und Emtricitabin (FTC) oral QD (Einzelkomponenten oder als fixe Kombination TDF/FTC, Truvada), oder • TDF oral QD und Lamivudin (3TC) oral QD oder 3TC oral zweimal täglich (BID) (Einzelkomponenten oder als fixe Kombination TDF/3TC) r-boosted Proteaseinhibitor: • Atazanavir (ATV) oral QD mit Ritonavir (r) oral QD, oder • Darunavir (DRV) oral QD mit Ritonavir (r) oral QD. Integraseinhibitor mit stabiler HIV-1-ART sollte sein: • RAL oral BID. Patienten, welche zusätzlich andere HIV-1-ART erhalten, sind für die Studie nicht zugelassen. Patienten ohne Zirrhose und einschließlich folgender Kriterien: 16. Per lokalen Therapiestandard, dokumentierte Ergebnisse, wie folgt: • Eine Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während des Screenings zeigt das Fehlen von Leberzirrhose, z. B. durch einen METAVIR-Score ≤ 3 oder Ishak-Score ≤ 4; oder • FibroScan $<12,5$ kPa beim Screening oder • FibroTest-Score $\leq 0,72$ und Aspartat-Aminotransferase (AST)-Thrombozyten-Verhältnis-Index (APRI) ≤ 2. 17. Per lokalen Therapiestandard, dokumentierte Ergebnisse wie folgt (Patienten mit Zirrhose): • Vorhergehende histologische Diagnose von Leberbiopsie, z. B. durch METAVIR-Score >3 (inklusive 3/4

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		oder 3 - 4), Ishak-Score >4; oder • FibroScan $\geq 12,5$ kPa beim Screening • FibroTest-Score $\geq 0,73$ zu Screening und APRI >2 18. Child-Turcotte-Pugh Score ≤ 6 beim Screening 19. Fehlen eines Leberzellkarzinoms (HCC), bestätigt durch einen negativen Ultraschall, Computertomografie, oder Magnetresonanztomografie innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening oder einen negativen Ultraschall beim Screening. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorgeschichte von schweren, lebensbedrohlichen oder anderen signifikanten Überempfindlichkeit auf Arzneimittel. 2. Verwendung jeglicher pflanzlicher Präparate (einschließlich Mariendistel) innerhalb von 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor der ersten Studiendosis. 3. Frauen, die schwanger sind oder planen schwanger zu werden, stillen, oder Männer mit Partnerinnen die schwanger sind oder planen schwanger zu werden innerhalb von 7 Monaten (oder laut RBV-Fachinformation) nach der letzten Studienmedikation. Patientinnen mit humanem Choriongonadotropin (hCG) beim Screening und/oder Tag 1 konnten die Studie beginnen, außer: • dokumentierte Vorgeschichte einer bilateralen Tubenligation, Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie; oder • Vor dem Screening seit mindestens 2 Jahren in der Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch das FSH) 4. Nachweislicher (innerhalb von 6 Monaten vor Studienmedikation), die die Einhaltung des Protokolls verhindern kann. 5. Positive Testergebnisse für Hepatitis Bs-Antigen (HBsAg) 6. Vorherige Therapien mit direkt antiviral wirkenden Agentien (DAA) zur Behandlung von HCV, einschließlich TVR und BOC.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		7. Verwendung aller unten aufgeführten Medikamente innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt): Kontraindizierte Medikamente - Alfuzosin - Astemizol - Carbamazepin - Dihydroergotamin - Efavirenz - Ergotamin - Ergonovin - Fusidinsäure - Gemfibrozil - Lovastatin - Methylergonovin - Methylergometrin - Midazolam (oral) - Östrogenhaltige Medikamente - Phenobarbital - Phenytoin - Pimozid - Rifampin - Salmeterol - Sildenafil - Simvastatin - St John's Wort - Terfenadin - Triazolam Nicht alle kontraindizierten Medikamente mit r und RBV sind gelistet. Die komplette Liste der kontraindizierten Medikamente befindet sich in der Fachinformation oder in den r- und RBV-Fachinformationen. 8. Verwendung von starken Inhibitoren oder Induktoren wie Cytochrom P450 (CYP)3A, Inhibitoren wie CYP2C8 (z. B. Gemfibrozil und Montelukast) innerhalb 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) der jeweiligen Medikamente vor Studienbeginn. 9. Positives Testergebnis im Drogen-Urin-Screening auf Opiate, Barbiturate, Amphetamine, Kokain, Benzodiazepine, Phencyclidin, Propoxyphen oder Alkohol, mit Ausnahme von einem positiven Ergebnis mit dokumentierten kurzfristigen Einsatz oder chronisch stabil von verschriebenen Medikamentenklassen oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ein einziges positives Ergebnis des Urin-Screenings auf Alkohol sollten ein Rescreening machen (CSR Sektion 5.1.1.1). 10. Klinisch signifikante Anomalien, abgesehen von der HCV-Infektion, basierend auf den Ergebnissen einer Anamnese, einer körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, Laborprofil und einem 12-Kanal-Elektrodiagramm (EKG), die den Patienten ungeeignet für die Studie machen. 11. Vorgeschichte von unkontrollierten Anfällen, unkontrollierter Diabetes mit einem Hämoglobin (A_{1C}) >8,5% beim Screening, aktive oder verdächtige bösartigen Tumoren oder bösartige Tumoren in der Vorgeschichte (außer Basalzellkarzinom oder Zervixkarzinom in situ) in den letzten 5 Jahren. 12. Patienten mit HCV-Infektion beim Screening, die nicht Genotyp-1 oder einer Ko-Infektion mit anderen Genotypen entspricht. 13. Alle aktuellen oder vergangenen klinischen Anzeichen einer Leberdekomensation durch Aszites (durch körperliche Unterstützung), Varizenblutung oder Hepatitisencephalopathie. 14. Nachweis von vorherigem virologischen Versagen für mehr als eine antiretrovirale HIV-1-Therapie. 15. Nachweis einer DRV-Resistenz assoziierten Substitutionen durch lokales DRV-Label. 16. Behandlung für eine AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) – assoziierte opportunistische Infektionen innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening oder eine Prophylaxe für eine AIDS -assoziierte opportunistische Infektion innerhalb von 6 Monaten dem Screening. 17. Diagnose eines klinischen definierenden AIDS-Ereignisses innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening, einschließlich: - Candidiasis der Bronchien, Luftröhre oder Lunge - Candidiasis der Speiseröhre - Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal - Kryptokokkose, extrapulmonal - Kryptosporidiose, chronisch intestinal (Dauer >1 Monat)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Zytomegalovirus (andere als Leber, Milz oder Knoten), Dauer >1 Monat - Zytomegalovirus Retinitis (mit Verlust des Sehvermögens) - Enzephalopathie, mit Bezug auf HIV - Herpes Simplex: chronische Ulzera (Dauer >1 Monat) oder Bronchitis, Pneumonie oder Ösophagitis (Dauer >1 Monat) - Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal - Isosporiasis, chronisch intestinal (Dauer >1 Monat) - Kaposi-Sarkom - Burkitt-Lymphom (oder gleichwertige) - Mycobacterium avium Komplex oder Mycobacterium kansasii, disseminiert oder extrapulmonal - Mycobacterium anderer oder nicht identifizierter Arten, disseminiert oder extrapulmonal - Pneumocystis jirovecii Pneumonie - Pneumonie, rekurrent - Progressive multifokale Leukoenzephalopathie - Salmonellen septicemia, rekurrent - Toxoplasmose des Gehirns, Dauer >1 Monat - Wasting-Syndrom zurückzuführen auf HIV 18. Jede Ursache von Lebererkrankungen, ausgenommen chronische HCV-Infektionen, wie folgt: • Hämochromatose • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Wilson-Krankheit • Autoimmun-Hepatitis • Alkoholbedingte Lebererkrankung • Medikamentenbedingte Lebererkrankung Steatose und Steatohepatitis bei einer Leberbiopsie gleichzeitig mit HCV-bezogenen Änderungen, sind keine Ausschlusskriterien, es sei denn die Steatohepatitis, war die Hauptursache für die Lebererkrankungen 19. Screening-Laboranalysen mit einem der folgenden abnormalen Laborergebnisse: • ALT >7 × obere Normgrenze (ULN)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• AST >7 × ULN • Berechnete Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Methode) <60 mL/min • Albumin <2,8 g/dL • International Normalized Ratio (INR) >1,5. Patienten mit einer bekannten geerbten Blutkrankheit können mit Genehmigung des Prüfarztes der AbbVie Studie eingeschrieben werden, wenn INR >1,5 • Hämoglobin <12 g/dL bei Männern und <11 g/dL bei Frauen • Thrombozyten <60.000 Zellen pro mm³ • Absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten (ANC) <1.500 Zellen/μL (<1.200 Zellen/μL für schwarze Patienten oder Patienten afrikanischen Abstammung) • Indirektes Bilirubin >1,5 × ULN und direktes Bilirubin >ULN. Patienten welche ATV als HIV-1-Behandlung erhalten, müssen dieses Kriterium nicht erfüllen und dürfen mit Zustimmung des Prüfarztes an der Studie teilnehmen 20. Klinisch signifikant abnormales EKG oder EKG mit QT-Intervall für eine korrigierte Herzrate unter der Verwendung der Fridericia-Korrekturformel >450 msec beim Screening für Patienten ohne Zirrhose und >470 msec für Patienten mit Zirrhose 21. Einnahme jeglichen Prüfpräparate innerhalb einer Zeitspanne gleich 10 Halbwertszeiten des Produkts, falls bekannt, oder mindestens 6 Wochen vor der Verabreichung des zu untersuchenden Medikaments 22. Entscheidung des Prüfarztes den Patienten für OBV, DSV, PTV/r oder RBV-Erhalt für ungeeignet zu halten. 23. Aktuell eingeschrieben an eine anderen klinischen Studie, vorherige Einschreibung in diese Studie oder vorherige Verwendung von Prüfpräparaten oder im Handel erhältlichen Anti-HCV-Agentien, einschließlich vorheriger Kontakt zu TVR, BOC, PTV, OBV, DSV oder RBV. Probanden, die zuvor an Studien von experimentellen Anti-HCV-Agentien teilgenommen haben, konnten mit Zustimmung des Prüfarztes eingeschrieben werden, wenn sie dokumentieren konnten,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		dass sie nur ein Placebo erhielten. Gleichzeitige Teilnahme an nicht-interventionellen, epidemiologischen oder Register-Studien konnten mit Zustimmung des Prüfarztes erlaubt werden.. 24. Verwendung von Kolonie stimulierenden Faktoren, wie dem Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) oder Erythropoietin, innerhalb von 2 Monaten nach der Screeningperiode. 25. Unkontrollierte klinisch signifikante Herz-, Atemwegs- (außer milden Asthma), Leber-, Magen-, hämatologischen oder psychiatrischen Erkrankungen oder Störungen, oder eine unkontrollierte medizinische Krankheit, die nichts mit der Lebererkrankung zu tun hat. 26. Chronische HIV-2-Infektion Patienten mit Zirrhose und einschließlich folgender Kriterien: 27. Serum Alpha-1-Fetoprotein (sAFP) >100 ng/mL beim Screening. 28. Positives Ultraschallscreening zur Bestätigung eines HCC mit Unterstützung einer Computertomografie oder Magnetresonanztomografie während der Screeningperiode. 29. Alle aktuellen oder vergangenen klinischen Evidenzen einer Child-Turcotte-Pugh B oder C Klassifikation. Patienten welche ATV als HIV-1 Behandlung erhalten und mit einem Gesamt-Bilirubin $\geq 3,0$ mg/dL, dürfen mit Zustimmung des Prüfarztes an der Studie teilnehmen 30. Genotyp-1a, vorherige Null-Responder für peg-IFN/RBV (werden nur für Part 1b ausgeschlossen)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	60 Untersuchungsstandorte
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Part 1a</u> <u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV) (12 Wochen):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen <u>Arm B (OBV/PTV/r+DSV +RBV) (24 Wochen):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		+DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 24 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> Patientenanteil mit SVR₁₂ (HCV-RNA <LLOQ 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation) in der 12-wöchigen und 24-wöchigen Behandlung. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Vergleich der Patientenanteile der SVR₁₂-Rate zwischen der 12-wöchigen und 24-wöchigen Behandlung. • Patientenanteil mit virologischem Versagen in jedem Behandlungsarm • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse in jedem Behandlungsarm • Patientenanteil mit Plasma HIV-1-RNA am Ende der Behandlung und Post-Behandlungswoche 12
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die statistische Power wurde auf Basis der Gesamtfallzahl berechnet. Aus diesem Grund, konnte die Fallzahl für Part 1a nicht allein berechnet werden. Geplant wurde annähernd 300 Patienten in die Studie einzuschreiben, davon wurden annähernd 60 Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die 12-wöchige Behandlung oder 24-wöchige Behandlung in Part 1a randomisiert, annähernd 30 Patienten wurden der 12-wöchigen Behandlung in Part 1b zugewiesen (randomisiert wurde im Zuteilungsverhältnis 1:1 zu QD oder BID DRV), und annähernd 210 zusätzliche Patienten wurden im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die 12-wöchige Behandlung oder 24-wöchige Behandlung randomisiert in Part 2. Das Studiendesign lässt eine Gesamtpatientenzahl von 165 in die 12-wöchige Behandlung oder 135 in die 24-wöchige Behandlung, mit einer Fallzahl von mindestens 135 Patienten in jedem Behandlungsarm und der Annahme das 51% der Patienten in jedem Behandlungsarm ein SVR erreichen, dann benötigt diese Studie eine Power >90% um Überlegenheit im Vergleich zur historischen Rate mit einem 2-seitigen 97,5%-Lower Confidence Bound (LCB) >36% (basierend auf eine approximierten Binomialverteilung Einstichprobentest) zeigen zu können.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Keine Adjustierung der Dropout, da diese Patienten nach Post-Behandlungswoche 12 als Versager für SVR ₁₂ gezählt werden.
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 mittels IRT (Interactive-Response-Technology).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	• Vorherige HCV-Behandlung (vorbehandelt, unvorbehandelt). • Zirrhose (ja, nein) Unvorbehandelte Patienten stratifiziert nach: • IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC) Vorbehandelte Patienten wurden zusätzlich stratifiziert nach: • Art der Non-Response der früheren peg-IFN/RBV Behandlung (Null-Responder, Partial-Responder, oder Relapser); • HCV-Subgenotyp (1a, nicht-1a). HIV-Patienten werden zusätzlich stratifiziert nach (Part 1a): • Vorherige HIV-Behandlung (Proteaseinhibitor vorbehandelt, Proteaseinhibitor unvorbehandelt)
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 IRT.
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?	Randomisierung mittels IRT.
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. a) nein b) nein c) nein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulation <u>Intention-to-Treat (ITT) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der Randomisierung. <u>Safety (SAS) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. Wirksamkeitsanalyse <u>Primärer Wirksamkeitsanalyse:</u> SVR₁₂: Überlegenheit der 12-wöchigen Behandlung zur historischen Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des 97,5%-Konfidenzintervalls (KI) sollten 36% der Patienten mit SVR₁₂ im 12-wöchigen Behandlungsarm erreichen. SVR₁₂: Überlegenheit der 24-wöchigen Behandlung zur historischen Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des 97,5%-KI sollten 36% der Patienten mit SVR₁₂ im 24-wöchigen Behandlungsarm erreichen. <u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u> • Patientenanteil mit virologischem Versagen in jedem Behandlungsarm • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse in jedem Behandlungsarm • Patientenanteil mit Plasma HIV-1-RNA am Ende der Behandlung und Post-Behandlungswoche 12
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Art der Response der vorherige peg-IFN/RBV-Behandlung (Null-Responder, Partial-Responder, Relapser) • HCV-Genotyp (1a, 1b, andere) • HCV-RNA zu Baseline (<800.000 IU/mL, ≥800.000 IU/mL) • IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC), (CC, CT, TT)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre), (<65 Jahre, ≥65 Jahre) • Geburtsjahr (<1945, 1945 bis 1965, >1965) • Rasse (schwarz, nicht-schwarz) • Ethnizität (hispanisch, keine Ethnie) • Geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien) und Länder • BMI (<30 kg/m², ≥30 kg/m²) • IP-10 zu Baseline (<600 ng/L, ≥600 ng/L) • HOMA-IR zu Baseline (<3 mU x mmol/L², ≥3 mU x mmol/L²) • Patienten mit RBV Dosismodifikation (ja, nein) • Vorgeschichte Diabetes (ja, nein) • Vorgeschichte Hämophilie (ja, nein) • Vorgeschichte Depressionen oder bipolaren Störung (ja, nein) • Ehemaliger Konsument von Injektionsdrogen (ja, nein) • Fibrosestatus zu Baseline (F0 - F1, F2, ≥F3) • CD4+Zellen (<200, 200 bis >350, 350 bis <500, ≥500 Zellen/mm³) • HIV-ART (ATV, RAL, DRV QD, DRV BID)
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	<u>Part 1a</u> <u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV) (12 Wochen):</u> a) 31 Patienten b) 31 Patienten c) 30 Patienten <u>Arm B (OBV/PTV/r+DSV +RBV) (24 Wochen):</u> a) 32 Patienten b) 32 Patienten c) 31 Patienten
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	Nicht bekannt, da Studie laufend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

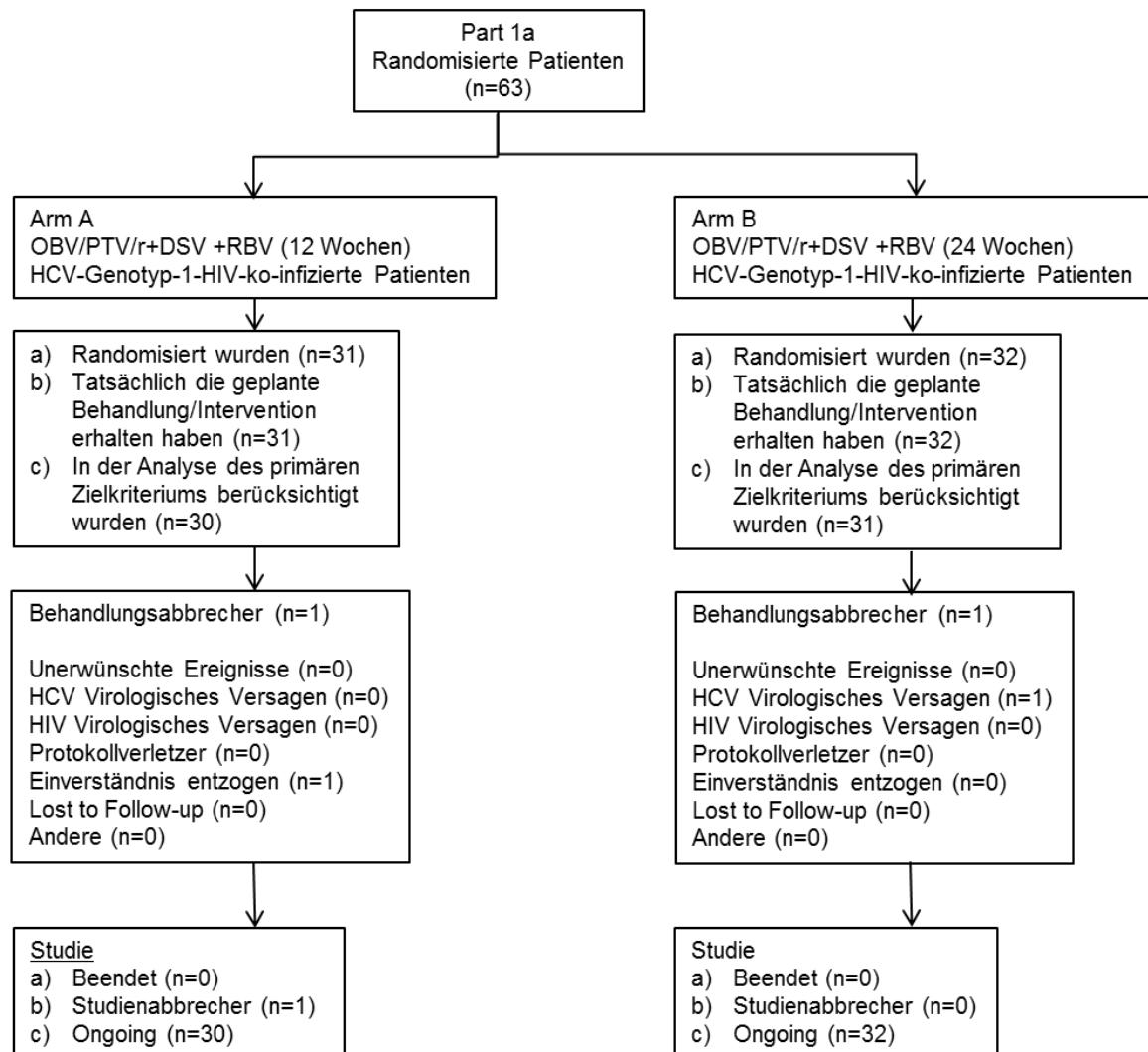


Abbildung 13 (Anhang): Patientenfluss der Studie TURQUOISE-I

Tabelle 4-244 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TURQUOISE-II

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV +RBV bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp-1-Infektion mit Zirrhose.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase III Studie im Zuteilungsverhältnis 200 Patienten 3:5 und 180 Patienten 3:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Ausschluss von hormonbasierten Verhütungsmethoden während der Studiendauer.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. 2. Frauen: • Mindestens 1 kompletten Menstruationszyklus keinen Geschlechtsverkehr praktiziert; • Sexuell aktiv ausschließlich mit weiblichen Partner; • Vor dem Screening seit mindestens 2 Jahren in der Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch den follikelstimulierenden Hormon [FSH]-Spiegel); • Chirurgisch sterilisiert (definiert als bilaterale Tubenligation, bilaterale Oophorektomie, oder Hysterektomie) oder vasektomierter Partnern; Im gebärfähigen Alter und sexuell aktiv mit männlich Partnern: • Mindestens 1 effektive Methode der Geburtenkontrolle zum Zeitpunkt des Screenings und 2 effektive Methoden der Geburtenkontrolle während der Studiendauer (nach vorliegender Patienteninformation und Einwilligungserklärung (ICF) oder anderen Fachinformationen), beginnend mit Tag 1 und bis 7 Monate nach Studienende oder RBV-Fachinformation.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Frauen mit negativen Schwangerschaftstest: • Serumsprobe innerhalb von 35 Tagen vor Studienmedikation; und • Als Baseline (vor Studiendosis) durch eine Urinprobe. Weibliche Patienten mit einem grenzwertigen humanen Choriongonadotropin (hCG) beim Screening und/oder Tag 1 zu Studienbeginn, außer: • Eine dokumentierten Geschichte einer bilateralen Tubenligation, Hysterektomie, bilateralen Oophorektomie; oder • Bestätigte Postmenopause, definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter, und bestätigt durch das FSH beim Screening. 4. Sexuell aktive Männer, die chirurgisch sterilisiert sind oder ausschließlich männliche Sexualpartner haben, oder mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter mindestens 2 wirksame Verhütungsmethoden verwenden (wie in ICF oder anderen Fachinformationen beschrieben) beginnend mit dem ersten Tag und bis 7 Monate nach Studienende oder nach RBV Fachinformation. 5. Patienten sollten HCV unvorbehandelt oder peg-IFN/RBV vorbehandelt sein. Patienten sollten dokumentieren können, dass sie eine vorherigen peg-IFN/RBV-Kombinationstherapie erhalten haben und einer der folgenden Kategorien zugeordnet werden können: <u>Null-Responder:</u> • Erhielten mindestens 12 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten keinen HCV-RNA-Abfall von 2 log₁₀ IU/mL in Woche 12 (Wochen 10 - 16); oder • mindestens 4 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten einen HCV-RNA-Abfall <1 log₁₀ IU/mL in Woche 4 (≥25 Tage); oder <u>Partial-Responder:</u> Erhielten mindestens 20 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten einen HCV-RNA-Abfall ≥2 log₁₀ IU/mL in Woche 12 (Wochen 10 - 16), aber fielen nicht unter die HCV-RNA-Nachweisbarkeitsgrenze; oder <u>Relapser:</u> mindestens 36 Wochen peg-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		IFN/RBV zur Behandlung von HCV und fielen unter die HCV-RNA-Nachweisbarkeitsgrenze, ohne weitere Evidenz bis zum Ende der Behandlung, jedoch nachweisbar bis 52 Wochen in der Follow-up-Phase. Die Viruslast der vorherigen Art der Non-Response sollte durch die vorherige peg-IFN/RBV-Behandlung dokumentiert sein. Die peg-IFN/RBV-Therapie sollte mindestens 2 Monate vor dem Screening abgeschlossen sein. 6. Patienten waren bereit und in der Lage, die Behandlungen und geplanten Besuche beim Prüfarzt für die Dauer der Studie wahrzunehmen und sich an das Protokoll zu halten. 7. Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 18 bis $< 38 \text{ kg/m}^2$ beim Screening. 8. Bereitschaft zu Erteilung einer schriftlichen datierten Einverständniserklärung vor dem ersten Screening oder studienspezifischen Verfahren. 9. Vor Studienbeginn wurde die chronische HCV wie folgt definiert: • Positiv für Anti-HCV-Antikörper (AK) oder HCV-RNA mindestens 6 Monate und positiv für HCV-RNA und anti-HCV-AK zum Zeitpunkt des Screenings; oder • Positiv für Anti-HCV-AK und HCV-RNA zum Zeitpunkt des Screenings mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion. 10. Screening bestätigt HCV-Genotyp-1-Infektion. 11. Per lokalen Therapiestandard, dokumentierte Zirrhose wie folgt: • Vorhergehende histologische Diagnose von Leberbiopsie, z. B. durch METAVIR-Score > 3 (inklusive 3/4 oder 3 - 4), Ishak-Score > 4; oder • FibroScan-Score $\geq 14,6 \text{ kPa}$ innerhalb von 6 Monaten vor oder während der Screeningperiode (FibroScan sollte lokal bestätigt werden, um die Qualität der Einschreibung zu gewährleisten). Patienten, die sich mit einem nicht-qualifizierten FibroScan Ergebnis eingeschrieben haben, hatten eine qualifizierte Leberbiopsie während des Screenings. 12. Child-Turcotte-Pugh Score ≤ 6 beim

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Screening. 13. Patienten mit Plasma HCV-RNA- >10.000 IU/mL beim Screening. 14. Fehlen von Leberzellkarzinom (HCC), zeigt sich durch einen negativen Ultraschall, Computertomografie oder Magnetresonanztomografie innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening oder ein negativer Ultraschall beim Screening. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorgeschichte von schweren, lebensbedrohlichen oder anderen signifikanten Überempfindlichkeit auf Arzneimittel. 2. Verwendung jeglicher pflanzlicher Präparate (einschließlich Mariendistel) innerhalb von 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor der ersten Studiendosis. 3. Frauen, die schwanger sind oder planen schwanger zu werden, stillen, oder Männer mit Partnerinnen die schwanger sind oder planen schwanger zu werden innerhalb von 7 Monaten (oder laut RBV-Fachinformation) nach der letzten Studienmedikation. 4. Nachweislicher (innerhalb von 6 Monaten vor Studienmedikation), die die Einhaltung des Protokolls verhindern kann. 5. Positive Testergebnisse für Hepatitis Bs-Antigen (HBsAg) oder anti-HIV AK. 6. Patienten mit HCV-Infektion beim Screening, die nicht Genotyp-1 oder einer Ko-Infektion mit anderen Genotypen entspricht. 7. Vorherige Therapien mit direkt antiviral wirkenden Agentien (DAA) zur Behandlung von HCV, einschließlich TVR und BOC. 8. Verwendung aller unten aufgeführten Medikamente innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn: Kontraindizierte Medikamente - Alfuzosin - Amiodaron - Astemizol - Bepridil - Bosentan - Buprenorphin - Clarithromycin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Carbamazepin - Chinidin - Cisaprid - Conivaptan - Dronedaron - Efavirenz - Eleptriptan - Eplerenon - Everolimus - Fusidinsäure - Gemfibrozil - Itraconazol - Johanniskraut - Ketoconazol - Lovastatin - Methadon - Midazolam (oral) - Mifepriston - Modafinil - Montelukast - Mutterkornalkaloide - Nefazodon - Phenobarbital - Phenytoin - Pimozid - Pioglitazon - Propafenon - Quercetin - Rifabutin - Rifampin - Rosiglitazon - Salmeterol - Simvastatin - Telithromycin - Terfenadin - Triazolam - Trimethoprim - Troglitazon - Troleandomycin - Voriconazol - Hormonale Kontrazeptiva Nicht alle kontraindizierten Medikamente mit r und RBV sind gelistet. Die komplette Liste der kontraindizierten Medikamente befindet sich in der Fachinformation oder in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		den r- und RBV-Fachinformationen. 9. Verwendung von starken Inhibitoren oder Induktoren wie Cytochrom P450 (CYP)3A, Inhibitoren wie CYP2C8 (z. B. Gemfibrozil und Montelukast) innerhalb 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) der jeweiligen Medikamente vor Studienbeginn. 10. Positives Testergebnis im Drogen-Urin-Screening auf Opiate, Barbiturate, Amphetamine, Kokain, Benzodiazepine, Phencyclidin, Propoxyphen oder Alkohol, mit Ausnahme von einem positiven Ergebnis mit dokumentierten kurzfristigen Einsatz oder chronisch stabil von verschriebenen Medikamentenklassen oder ein einziges positives Ergebnis des Urin-Screenings auf Alkohol sollten ein Rescreening machen (CSR Sektion 5.1.1.1). 11. Klinisch signifikante Anomalien, abgesehen von der HCV-Infektion, basierend auf den Ergebnissen einer Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, Vitalzeichen, Laborprofil und einem 12-Kanal-Elektrodiagramm (EKG), die den Patienten ungeeignet für die Studie machen. 12. Vorgeschichte von unkontrollierten Anfällen, unkontrollierte Diabetes mit einem Hämoglobin (A_{1C}) >8,5% beim Screening, aktive oder verdächtige bösartige Tumoren oder bösartige Tumoren in der Vorgeschichte (außer Basalzellkarzinom oder Zervixkarzinom in situ) in den letzten 5 Jahren. 13. Alle aktuellen oder vergangenen klinischen Evidenzen einer Child-Turcotte-Pugh B oder C Klassifikation oder klinische Geschichte einer Leberdekomensation durch Aszites (bestätigt durch körperliche Untersuchung), Varizenblutung oder Hepatitisencephalopathie. 14. Serum Alpha-1-Fetoprotein (sAFP) >100 ng/mL beim Screening. 15. Positives Ultraschallscreening zum HCC bestätigt durch Computertomografie oder Magnetresonanztomografie während der Screeningperiode. 16. Jede Ursache von Lebererkrankungen, ausgenommen chronische HCV-Infektionen, wie folgt: • Hämochromatose • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Wilson-Krankheit • Autoimmun-Hepatitis • Alkoholbedingte Lebererkrankung • Nichtalkoholbedingte Steatohepatitis • Medikamentenbedingte Lebererkrankung Steatose und Steatohepatitis bei einer Leberbiopsie gleichzeitig mit HCV-bezogenen Änderungen, wurden nicht ausgeschlossen, außer die Steatohepatitis, gilt als die Hauptursache für Lebererkrankungen. 17. Screening-Laboranalysen, mit einem der folgenden abnormalen Laborergebnisse: • ALT >7 × obere Normgrenze (ULN) • Aspartat-Aminotransferase (AST) >7 × ULN • Berechnete Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Methode) <60 mL/min; • Albumin <2,8 g/dL; • International Normalized Ratio (INR) >2,3. Patienten mit einer bekannten geerbten Blutkrankheit können mit Genehmigung des Prüfarztes der AbbVie Studie eingeschrieben werden, wenn INR >2,3; 18. Vorgeschichte von Organtransplantation; 19. Klinisch signifikantes abnormales EKG oder EKG mit QT-Intervall für eine korrigierte Herzrate unter der Verwendung der Fridericia-Korrekturformel >450 msec beim Screening oder Tag 1 der Studie (vor der Dosierung). 20. Einnahme jeglichen Prüfpräparate innerhalb einer Zeitspanne gleich 10 Halbwertszeiten des Produkts, falls bekannt, oder mindestens 6 Wochen vor der Verabreichung des zu untersuchenden Medikaments. 21. Entscheidung des Prüfarztes den Patienten für OBV, DSV, PTV/r oder RBV-Erhalt für ungeeignet zu halten. 22. Aktuell eingeschrieben an eine anderen klinischen Studie, vorherige Einschreibung in diese Studie oder vorherige Verwendung von Prüfpräparaten oder im Handel erhältlichen Anti-HCV-Agentien, einschließlich vorheriger Kontakt zu TVR, BOC, PTV, OBV, DSV oder RBV. Probanden, die zuvor an Studien von experimentellen Anti-HCV-Agentien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		teilgenommen haben, konnten mit Zustimmung des Prüfarztes eingeschrieben werden, wenn sie dokumentieren konnten, dass sie nur ein Placebo erhielten. Gleichzeitige Teilnahme an nicht-interventionellen, epidemiologischen oder Register-Studien konnten mit Zustimmung des Prüfarztes erlaubt werden. 23. Verwendung von Kolonie stimulierenden Faktoren, wie dem Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) oder Erythropoietin, innerhalb von 2 Monaten nach der Screeningperiode. 24. Unkontrollierte klinisch signifikante Herz-, Atemwegs- (außer milden Asthma), Leber-, Magen-, hämatologischen oder psychiatrischen Erkrankungen oder Störungen, oder eine unkontrollierte medizinische Krankheit, die nichts mit der Hepatitis C-Erkrankung zu tun hat.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	78 Untersuchungsstandorte in USA, Puerto Rico, Kanada, Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und UK.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV) (12 Wochen):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen <u>Arm B (OBV/PTV/r+DSV +RBV) (24 Wochen):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 24 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> Patientenanteil mit SVR₁₂ (HCV-RNA < nicht quantifizierbar [LLOQ] 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation) in der 12-wöchigen und 24-wöchigen Behandlung. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Vergleich der Patientenanteile der SVR₁₂-Rate zwischen der 12-wöchigen und 24-wöchigen Behandlung. - Patientenanteil mit virologischem Versagen in jedem Behandlungsarm - Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		in jedem Behandlungsarm
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Annähernd 380 Patienten wurden in den 12-wöchigen oder 24-wöchigen Behandlungsarm eingeschrieben. Mit einer Fallzahl von 380 Patienten und eine Annahme von einer SVR-Rate von 68%, benötigt diese Studie eine power >90% um Nicht-Unterlegenheit mit einem 2-seitigen 97,5%-Lower Confidence Bound (LCB) >43% zeigen zu können, und eine Power von 90% um Überlegenheit mit einem 2-seitigen 97,5%-LCB >54% (basierend auf einer approximierten Binominalverteilung Einstichproben-test) zeigen zu können. Keine Adjustierung der Dropout, da diese Patienten nach Post-Behandlungswoche 12 als Versager für SVR₁₂ gezählt werden. Für den Vergleich des SVR₁₂ zwischen Arm A und B, eine Fallzahl von annähernd 380 Patienten würden eine Power von ca. 80% liefern, wenn ein exakter Test nach Fisher mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ weist einen Unterschied von annähernd 13% auf unter der Annahme einer unterlegenen SVR₁₂-Rate von 68% und 81% in Arm A und B. Wenn die SVR₁₂-Rate höher ist, bei einer Power von 80% benötigt sie einen Unterschied von 10,5% mit einer SVR₁₂-Rate von 80,5% und 91% in Arm A und B.
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 mittels IRT (Interactive-Response-Technology).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	- Vorherige HCV-Behandlung (vorbehandelt, unvorbehandelt). Unvorbehandelte Patienten stratifiziert nach: - IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC) - HCV-Subgenotyp (1a, nicht-1a). Vorbehandelte Patienten wurden zusätzlich stratifiziert nach: - Art der Non-Response der früheren peg-IFN/RBV Behandlung (Null-Responder,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Partial-Responder, oder Relapser); • HCV-Subgenotyp (1a, nicht-1a).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierungssystem mittels IRT
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?	Randomisierungssystem mittels IRT
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. a) nein b) nein c) nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulation <u>Intention-to-Treat (ITT) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der Randomisierung. <u>Safety (SAS) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. Wirksamkeitsanalyse <u>Primärer Wirksamkeitsanalyse:</u> Patientenanteil mit SVR₁₂ (HCV-RNA <LLOQ 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation) in jedem Behandlungsarm. Das 2-seitige Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ wurde durch die 2 Behandlungsarm geteilt und hat nun eine Bonferronikorrektur 0,025 in jedem Arm. Die Patientenanteile in jedem Arm sollte ein SVR₁₂ erreichen mit einem 2-seitigen 97,5%-Konfidenzintervall (KI) unter Verwendung einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		approximierten Binominalverteilung. SVR₁₂: Nicht-Unterlegenheit von Arm A zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des 2-seitigen 97,5%-KI sollte einen Patientenanteil mit einer SVR-Rate von 43% in Arm A erreichen um Nicht-Unterlegenheit zeigen zu können. SVR₁₂: Überlegenheit von Arm A zur historischen Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des KI sollte 54% erreichen. SVR₁₂: Nicht-Unterlegenheit von Arm B zur historischen SVR-Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des 2-seitigen 97,5%-KI sollte einen Patientenanteil mit einer SVR-Rate von 43% in Arm B erreichen um Nicht-Unterlegenheit zeigen zu können. SVR₁₂: Überlegenheit von Arm B zur historischen Rate von TVR+peg-IFN/RBV – untere Grenze des KI sollte 54% erreichen. <u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u> • Vergleich der Patientenanteile mit SVR₁₂ zwischen der 24-wöchigen und der 12-wöchigen Behandlung. • Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach und HCV-RNA $<$LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA $\geq$LLOQ am Ende der Behandlung). • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR₁₂, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA $<$LLOQ am Ende der Behandlung).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Art der Response der vorherige peg-IFN/RBV-Behandlung (Null-Responder, Partial-Responder, Relapser) • HCV-Genotyp (1a, 1b, andere) • HCV-RNA zu Baseline (<800.000 IU/mL, ≥ 800.000 IU/mL) • IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC), (CC, CT, TT) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<55 Jahre, ≥ 55 Jahre), (<65 Jahre,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		≥65 Jahre) • Geburtsjahr (<1945, 1945 bis 1965, >1965) • Rasse (schwarz, nicht-schwarz) • Ethnizität (hispanisch, keine Ethnie) • Geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien) und Länder • BMI (<30 kg/m², ≥30 kg/m²) • IP-10 zu Baseline (<600 ng/L, ≥600 ng/L) • HOMA-IR zu Baseline (<3 mU x mmol/L², ≥3 mU x mmol/L²) • Patienten mit RBV Dosismodifikation (ja, nein) • Vorgeschichte Diabetes (ja, nein) • Vorgeschichte Hämophilie (ja, nein) • Vorgeschichte Depressionen oder bipolaren Störung (ja, nein) • Ehemaliger Konsument von Injektionsdrogen (ja, nein) • Fibrosestatus zu Baseline (F0 - F1, F2, ≥F3) • Child-Turcotte-Pugh zu Baseline (5, 6)
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	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV) (12 Wochen):</u> a) 209 Patienten b) 208 Patienten c) 204 Patienten <u>Arm B (OBV/PTV/r+DSV +RBV) (24 Wochen):</u> a) 172 Patienten b) 172 Patienten c) 163 Patienten
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	Erster Patient erste Visite: 24. Oktober 2012 Erster Patient erste Studiendosis: 28. November 2012 Letzter Patient letzte Studiendosis: 23. Juli 2013 (12-wöchige Behandlung), 14. Oktober 2013 (24-wöchige Behandlung) Letzter Patient letzte Visite: 24. Januar 2014 (Primäranalyse)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endet regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

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

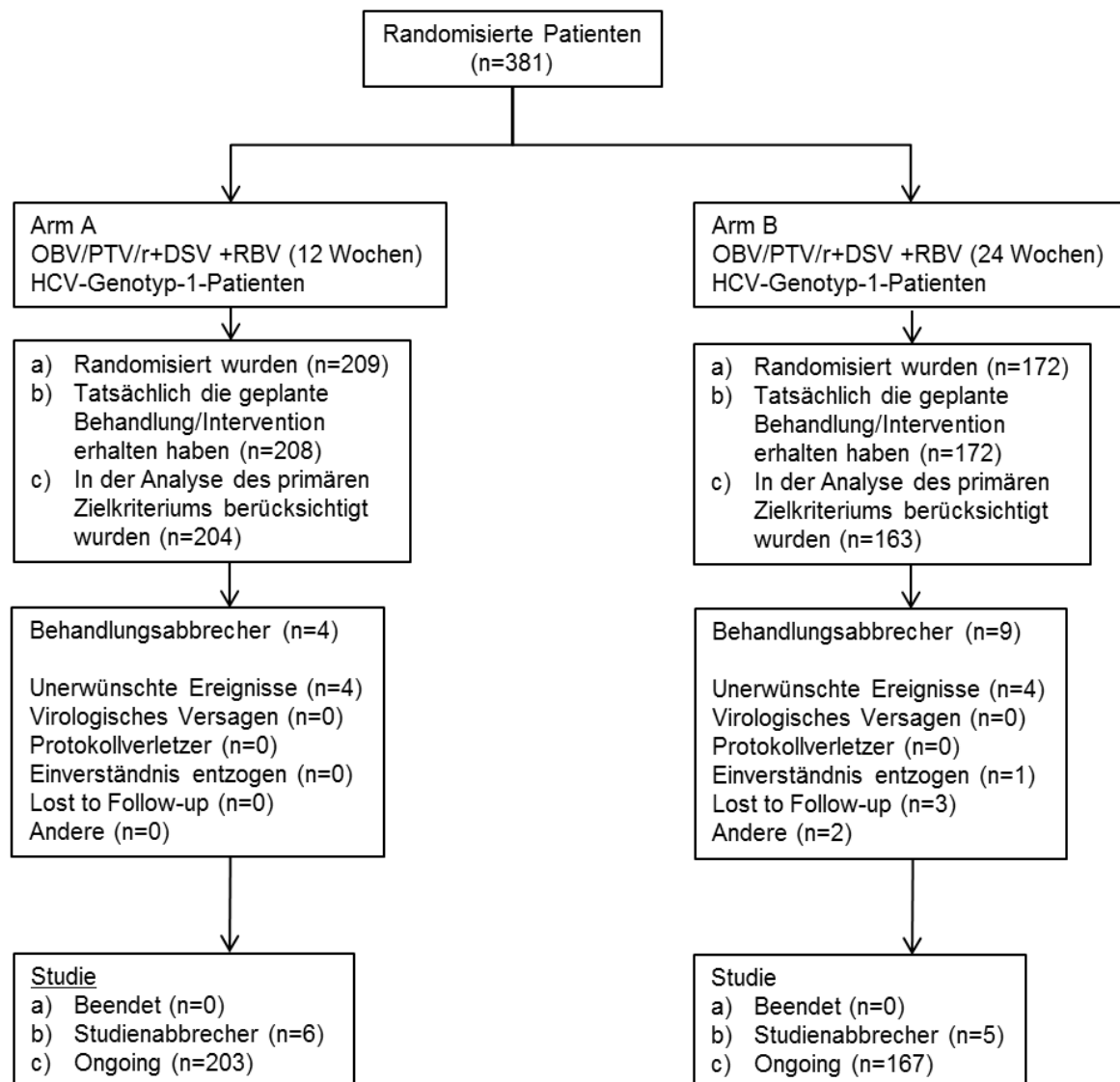


Abbildung 14 (Anhang): Patientenfluss der Studie TURQUOISE-II

Tabelle 4-245 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CORAL-I/Kohorte-1 (Patienten nach Lebertransplantation)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Titel und Zusammenfassung	
1	Titel Zusammenfassung	<i>Offene einarmige Phase II Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von OBV/PTV/r+DSV ±RBV bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp-1-Infektion mit Lebertransplantation</i> Ziel dieser Phase II Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit (Patientenanteil mit SVR₁₂) und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV ±RBV bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp-1-Infektion mit Lebertransplantation
	Einleitung	
2	Hintergrund	Eine Lebererkrankung im Endstadium aufgrund einer HCV-Infektion ist einer der häufigsten Gründe für eine Lebertransplantation weltweit. Eine HCV-Infektion des neuen Transplantats tritt bei fast allen Empfängern einer Lebertransplantation auf, typischerweise verläuft die Krankheit hierbei aggressiver als bei anderen HCV-infizierten Populationen. Vor diesem Hintergrund ist eine Therapie von Patienten nach einer Lebertransplantation äußerst wichtig. Die hier betrachtete Studie soll daher die Wirksamkeit und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV ±RBV bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp-1-Infektion mit Lebertransplantation untersuchen.
	Methoden	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings 2. Patient mit Lebertransplantation (Lebendspende oder Leichenspende) 3. Lebertransplantation als Folge einer HCV-Infektion nicht weniger als 12 Monate vor Screening 4. Frauen: - Nicht im gebärfähigen Alter, definiert als: • Vor dem Screening bereits 2 Jahren in der Postmenopause (definiert als mit Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter, Postmenopausenstatus bestätigt durch den follikelstimulierenden Hormon [FSH]-Spiegel); oder • Chirurgisch sterilisiert (definiert als bilaterale Tubenligatur, bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) oder vasktomierter Partner • Abstinenz (mindestens 1 kompletten Menstruationszyklus) praktizieren • Ausschließlich mit weiblichen Partnern sexuell aktiv - Im gebärfähigen Alter und sexuell aktiv mit männlichen Partnern • Mindestens 1 effektive Methode der Geburtenkontrolle zum Zeitpunkt des Screenings und 2 effektive Methoden der Geburtenkontrolle während der Studiendauer (nach vorliegender Patienteninformation und Einwilligungserklärung (ICF) oder anderen Fachinformationen), beginnend mit Tag 1 und bis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		7 Monate nach Studienende oder RBV-Fachinformation. 5. Frauen mit negativen Schwangerschaftstest: • Bei der Serumsprobe innerhalb von 49 Tagen vor der ersten Studienmedikation • Als Baseline (vor Studiendosis) durch eine Urinprobe - Patientinnen mit einem grenzwertigen humanen Choriongonadotropin (hCG) Ergebnis beim Screening und/oder Tag 1 beim Studienbeginn, außer: • Dokumentierte Vorgeschichte einer bilateralen Tubenligation, Hysterektomie, bilateralen Oophorektomie; oder • Bestätigte Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch FSH-Spiegel beim Screening) 6. Sexuell aktive Männer, die chirurgisch sterilisiert oder ausschließlich männliche Sexualpartner haben, oder mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter mindestens 2 wirksame Verhütungsmethoden verwenden (wie in ICF oder anderen Fachinformationen beschrieben) beginnend mit dem ersten Tag und bis 7 Monate nach Studienende oder nach RBV Fachinformation. 7. Patienten mit momentaner immunsuppressiven Therapie, basierend entweder auf Tacrolimus oder Cyclosporin, bei denen sowohl die Dosen für mindestens 2 Monate vor dem Screening nicht erhöht wurden als auch keine neuen Immunsuppressiva für mindestens 2 Monate vor dem Screening hinzukamen. Zulässig sind Kortikosteroide, wie Prednison oder Prednisolon als Komponenten des Immunsuppressivums falls die Dosis nicht größer als 5 mg/Tag ist. 8. Patienten mit einer Lebertransplantation als Folge eines Leberzellkarzinom (HCC) im Rahmen einer chronischen HCV dürfen teilnehmen falls: • Keine Überschreitung des Milan Kriteriums vor der Transplantation, einschließlich bei der pathologischen Untersuchung der explantierten Leber vorlag (Milan Kriterien definiert entweder als eine einzelne Läsion HCC ≤ 5 cm oder bis zu drei separaten HCC Läsionen keine größer als 3 cm und ohne Anzeichen einer groben Gefäßinvasion, keine regionalen lymphatischen Metastasen oder Fernmetastasen • Keinen Beweis des Wiederauftretens von HCC nach der Transplantation 9. Screening bestätigt HCV-Genotyp-1-Infektion 10. Patienten waren bereit und in der Lage die Behandlungen und geplanten Besuche beim Prüfarzt für die Dauer der Studie wahrzunehmen und sich an das Protokoll zu halten. 11. BMI von ≥ 18 bis < 38 kg/m² beim Screening. 12. Bereitschaft zu Erteilung einer schriftlichen datierten Einverständniserklärung vor dem ersten Screening oder studienspezifischen Verfahren. 13. Fibrosestatus $\leq F2$ (METAVIR) durch eine Leberbiopsie innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening aber nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		weniger als 9 Monate nach der Transplantation oder während der Screening Periode. 14. Patienten mit Plasma HCV-RNA >10.000 IU/mL beim Screening. 15. Patienten erhielten entweder nie eine antivirale HCV-Behandlung oder Standard-IFN und/oder peg-IFN mit oder ohne RBV zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Lebertransplantation. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorgeschichte von schweren, lebensbedrohlichen oder anderen signifikanten Überempfindlichkeit auf Arzneimittel. 2. Verwendung jeglicher pflanzlicher Präparate (einschließlich Mariendistel) innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Studiendosis. 3. Verwendung von Everolimus, Sirolimus oder Azathioprin als Teil der stabilen immunsuppressiven Therapie innerhalb von drei Monaten vor dem Screening . 4. Verwendung aller unten aufgeführten Medikamente, als auch Kontraindikationen für r und RBV innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt): Kontraindizierte Medikamente - Alfuzosin - Amiodaron - Astemizol - Bepidil - Bosentan - Buprenorphin - Clarithromycin - Carbamazepin - Chinidin - Cisaprid - Conivaptan - Dronedaron - Efavirenz - Eleptriptan - Eplerenone - Everolimus - Fusidinsäure - Gemfibrozil - Itraconazol - Ketoconazol - Lovastatin - Methadon - Midazolam (oral) - Mifepriston - Modafinil - Montelukast - Mutterkornalkaloide - Nefazodon - Phenobarbital - Phenytoin - Pimozid - Pioglitazon - Propafenon

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		– Quercetin – Rivaroxaban – Rifabutin – Rifampin – Rosiglitazon – Salmeterol – Simvastatin – St. John's Wort – Telithromycin – Terfenadin – Triazolam – Trimethoprim – Troglitazon – Troleandomycin – Voriconazol – Hormonale Kontrazeptiva Nicht alle kontraindizierten Medikamente mit r und RBV sind gelistet. Die komplette Liste der kontraindizierten Medikamente befindet sich in der r- und RBV-Fachinformation. 5. Verwendung von starken Inhibitoren oder Induktoren wie Cytochrom P450 (CYP)3A und Inhibitoren wie CYP2C8 innerhalb 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor Studienmedikation. 6. Frauen, die schwanger sind oder planen schwanger zu werden, stillen, oder Männer mit Partnerinnen die schwanger sind oder planen schwanger zu werden innerhalb von 7 Monaten (oder laut RBV-Fachinformation) nach letzter Studienmedikation. 7. Nachweislicher Drogen- oder Alkoholmissbrauch (innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn), der die Einhaltung des Protokolls verhindern kann. 8. Positive Testergebnisse für Hepatitis Bs-Antigen (HBsAg) oder HIV-Antikörper 9. Vorgeschichte einer Retransplantation der Leber oder anderer Organtransplantation. 10. Empfänger einer Lebertransplantation von einem Spender mit HIV-Infektion, HBV-Oberflächen-Antigen - positiven und /oder HCV-AK 11. Dokumentierte Komplikationen nach der Transplantation unter direkter Beteiligung des Leber Gefäßsystems, z. B. Thrombose der Pfortader , der Leberarterie und/oder Lebervene, die nach Meinung des Prüfarztes zum Zeitpunkt des Screenings noch nicht aufgelöst sind 12. Auftreten Ösophagusvarizen, Aszites und/oder hepatische Enzephalopathie nach Lebertransplantation 13. Patienten mit HCV-Infektion beim Screening, die nicht Genotyp-1 oder einer Ko-Infektion mit anderen Genotypen entspricht. 14. Positives Testergebnis auf Drogen-Urin-Screening auf Opiate, Methadon, Barbiturate, Amphetamine, Kokain, Benzodiazepine, Phencyclidin, Propoxyphen oder Alkohol, mit Ausnahme von einem positiven Ergebnis für einen dokumentierten und kurzfristigen Einsatz von verschriebenen Medikamentenklassen (oder chronisch stabil) oder einem einzigen positiven Ergebnis des Urin-Screenings auf Alkohol. Patienten sollen auf Nahrungsmittel die Mohn enthalten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mindestens drei Tage vor dem Screening verzichten, da diese ein positives Testergebnis auf Opiate verursachen können was zu einem Studienausschluss führen würde 15. Klinisch signifikante Anomalien, als die HCV-Infektion, bezogen auf die Ergebnisse einer Anamnese, körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, Laborprofil und ein 12-Kanal-Elektrodiagramm (EKG) die den Patienten ungeeignet für die Studie machen. 16. Während der Screening-Periode Untersuchung auf ein Fieber unbekannter Ätiologie, Behandlung einer aktiven Infektion (aktiv oder vermutete), Behandlung mit einer Sekundärprophylaxe nach einer Infektion, welche in der Posttransplantationsphase auftrat 17. Vorherige Nutzung von Prüfpräparaten oder anderen handelsüblichen Anti-HCV-Mittel als Standard-IFN und /oder peg-IFN, mit oder ohne RBV 18. Erneute HCV-Infektion in der Posttransplantationsphase 19. Steroid Resistenz der transplantierten Leber in der Posttransplantationsphase oder Behandlung der Abstoßung mit hohen Dosen von Steroiden innerhalb von 3 Monaten Screening (durch eine Biopsie nachgewiesen oder vermutet) 20. Vorgeschichte von unkontrollierten Anfällen, unkontrollierte mit einem Hämoglobin (A_{1c}) Stufe >8,5% beim Screening, aktive oder verdächtige Malignen oder einer Vorgeschichte (außer Basalzell-Hautkrebs oder Zervixkarzinom in situ) in den letzten 5 Jahren. 21. Jede Ursache von Lebererkrankungen innerhalb der Posttransplantationsphase, ausgenommen chronische HCV-Infektionen, nichtalkoholischer Steatohepatitis und/oder Steatohepatitis: • Hämochromatose • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Wilson-Krankheit • Autoimmun-Hepatitis • Alkoholbedingte Lebererkrankung • Medikamentenbedingte Lebererkrankung 22. Screening-Laboranalysen, mit einem der folgenden abnormalen Laborergebnisse: • ALT >5 × obere Normgrenze (ULN) • Aspartat-Aminotransferase (AST) >5 × ULN • Berechnete Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Methode) <55 mL/min. Patienten mit berechneter Kreatinin-Clearance ≥50 und weniger <55 mL/min dürfen teilnehmen • Albumin <3,3 g/dL • International Normalized Ratio (INR) >1,5. Patienten mit einer bekannten geerbten Blutkrankheit können mit Genehmigung des aus der AbbVie Studie ausgewiesenen Prüfarztes eingeschrieben werden, wenn INR >1,5 • Hämoglobin < untere Normgrenze (LLN) • Thrombozyten <75.000 Zellen pro mm³ • Absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten (ANC) <1.500 Zellen/μL (<1.200 Zellen/μL für schwarze Patienten oder Patienten afrikanischen Abstammung) • Gesamt-Bilirubin ≥3,0 mg/dL

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		23. Klinisch signifikantes abnormales EKG oder EKG mit QT-Intervall für eine korrigierte Herzrate unter der Verwendung der Fridericia-Korrekturformel >460 msek beim Screening oder DB-Tag 1 (vor der Dosierung). 24. Einnahme jeglichen Prüfpräparaten innerhalb einer Zeitspanne gleich 10 Halbwertszeiten des Produkts, falls bekannt, oder mindestens 2 Wochen vor der Screening-Periode 25. Entscheidung des Prüfarztes den Patienten für OBV, DSV, PTV/r oder RBV-Erhalt für ungeeignet zu halten. 26. Aktuell eingeschrieben in eine andere klinische Studie, vorheriger Einschreibung in diese Studie oder vorherige Verwendung von Prüfpräparaten oder im Handel erhältlichen Anti-HCV-Agentien (außer IFN und/oder peg-IFN/RBV), einschließlich vorherigen Kontakt zu TVR, BOC, PTV, OBV oder DSV. Probanden, die zuvor an Studien von experimentellen Anti-HCV-Agentien teilgenommen haben, konnten mit Zustimmung des Prüfarztes eingeschrieben werden, wenn sie dokumentieren konnten, dass sie nur ein Placebo erhalten hatten. Gleichzeitige Teilnahme an nicht-interventionellen, epidemiologischen oder Register-Studien konnte mit Zustimmung des Prüfarztes erlaubt werden.
4	Intervention	<u>Kohorte-1:</u> <u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 24 Wochen <u>Kohorte-2:</u> <u>Arm B (OBV/PTV/r+DSV +RBV):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 24 Wochen <u>Arm C (OBV/PTV/r+DSV):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich
5	Ziele	Ziel dieser Phase II Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit (Patientenanteil mit SVR ₁₂) und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV ±RBV bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp-1-Infektion mit Lebertransplantation.
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Patientenanteil mit SVR₁₂ (HCV-RNA < nicht quantifizierbar [LLOQ] 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation). <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Patientenanteil mit virologischem Versagen während der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach und HCV-RNA $<$LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA $\geq$LLOQ am Ende der Behandlung) Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA $\geq$LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR₁₂, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA $<$LLOQ am Ende der Behandlung).
7	Fallzahlbestimmung	Geplant wurden 30 Patienten. Mit einer Fallzahl von 30 Patienten und einer SVR₁₂-Rate von 80%, einem 2-seitigen 95%-Konfidenzintervall (65,7%,94,3%) einer approximierten Binomialverteilung mit einer Spannweite von 28,6%. Keine Adjustierung der Dropout, da diese Patienten nach Post-Behandlungswoche 12 als Versager für SVR₁₂ gezählt werden. Mit 30 Patienten sollte mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 96% ein unerwünschtes Ereignis mit einer Inzidenzdichte $\geq 10\%$ beobachtet werden.
8	Zuordnungsmethode	<u>Kohorte-1 (Arm A):</u> HCV-Genotyp-1-Patienten mit Fibrosestatus ≤ 2 (METAVIR). Unvorbehandelte Patienten nach Transplantation konnten jedoch vor der Transplantation eine HCV-Behandlung (IFN oder peg-IFN $\pm$RBV) erhalten haben. <u>Kohorte-2 (Arm B):</u> HCV-Genotyp-1-Patienten, die nach der Lebertransplantation eine peg-IFN/RBV-Therapie erhalten haben und HCV-Genotyp-1-Patienten mit einer weiter fortgeschrittenen Fibrose, allerdings ohne Zirrhose. <u>Kohorte-2 (Arm C):</u> Unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten nach der Transplantation eine HCV-Behandlung oder eine peg-IFN/RBV-Therapie erhalten haben.
9	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<u>Kleinste Analyseeinheit:</u> Patient
11	Statistische Methoden	Analysepopulation <u>Intention-to-Treat (ITT) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der Randomisierung. <u>Safety (SAS) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. Wirksamkeitsanalyse <u>Primärer Wirksamkeitsanalyse:</u> SVR₁₂: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der SVR₁₂-Patientenanteil (HCV-RNA $<$LLOQ 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u> • Patientenanteil mit virologischem Versagen in jedem Behandlungsarm • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse in jedem Behandlungsarm <u>Subgruppenanalysen:</u> • IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC), (CC, CT, TT) • HCV-Genotyp-1 (1a, 1b, andere) • HCV-RNA zu Baseline (<800.000 IU/mL, ≥800.000 IU/mL); • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre), (<65 Jahre, ≥65 Jahre) • Geburtsjahr (<1945, 1945 bis 1965, >1965) • Rasse (schwarz, nicht-schwarz) • Ethnizität (hispanisch, keine Ethnie) • Geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien) und Länder • BMI (<30 kg/m², ≥30 kg/m²) • IP-10 zu Baseline (<600 ng/L, ≥600 ng/L) • HOMA-IR zu Baseline (<3 mU x mmol/L², ≥3 mU x mmol/L²) • Patienten mit RBV Dosismodifikation (ja, nein) • Vorgeschichte Diabetes (ja, nein) • Vorgeschichte Hämophilie (ja, nein) • Vorgeschichte Depressionen oder bipolaren Störung (ja, nein) • Ehemaliger Konsument von Injektionsdrogen (ja, nein) • Fibrostatus zu Baseline (F0 - F1, F2, ≥F3)
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart. Daten der Kohorte 2 noch nicht verfügbar.
13	Aufnahme / Rekrutierung	Nicht bekannt, da Studie laufend.
a: TREND Statement (http://www.cdc.gov/trendstatement/)		

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

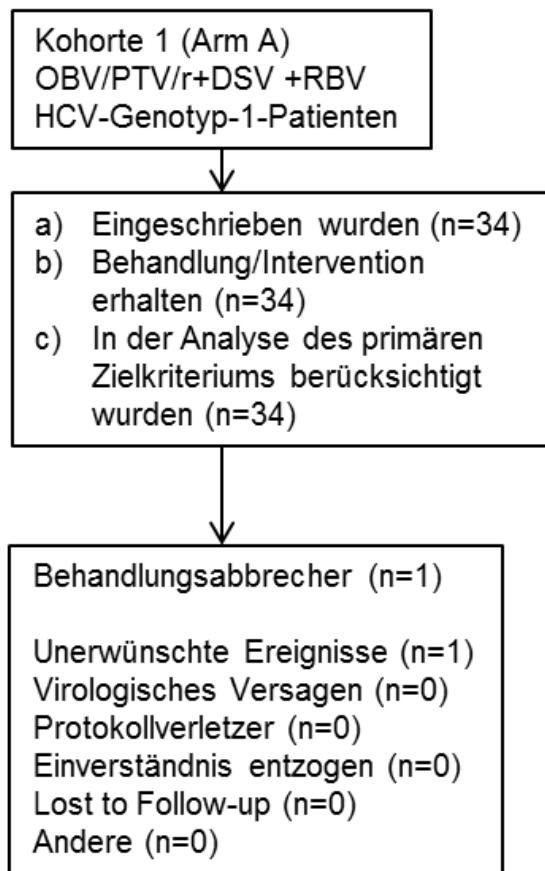


Abbildung 15 (Anhang): Patientenfluss der Studie CORAL-I/Kohorte-1

Tabelle 4-246 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M14-103 (Patienten mit Opioid-Substitutionstherapie)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Titel und Zusammenfassung	
1	Titel Zusammenfassung	<i>Offene einarmige Phase II Studie zur Beurteilung von OBV/PTV/R+DSV +RBV bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp-Infektion, die Methadon oder Buprenorphine erhalten</i> Ziel dieser Phase II Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit (Patientenanteil mit SVR₁₂) und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV +RBV bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp-1-Infektion, die Methadon oder Buprenorphine erhalten.
	Einleitung	
2	Hintergrund	Vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz einer Vorgeschichte des Konsums von injizierbaren Drogen innerhalb unvorbehandelter und vorbehandelter Erwachsener mit chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion besteht ein hoher medizinischer Bedarf einer antiviralen Behandlung bei dieser besonderen Patientenpopulation. Die Studie M14-103 soll deshalb die Wirksamkeit und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV +RBV bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp-1, die Methadon oder Buprenorphine erhalten, untersuchen.
	Methoden	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<u>Einschlusskriterien:</u> - Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings - Frauen: - Im gebärfähigen Alter und sexuell aktiv mit männlichen Partnern: - Mindestens 1 effektive Methode der Geburtenkontrolle zum Zeitpunkt des Screenings und 2 effektive Methoden der Geburtenkontrolle während der Studiendauer (nach vorliegender Patienteninformation und Einwilligungserklärung (ICF) oder anderen Fachinformationen), beginnend mit Tag 1 und bis 7 Monate nach Studienende oder RBV-Fachinformation. - Nicht im gebärfähigen Alter, definiert als: - Vor dem Screening bereits 2 Jahren in der Postmenopause (definiert als mit Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter, Postmenopausenstatus bestätigt durch den follikelstimulierenden Hormon [FSH]-Spiegel); oder - Chirurgisch sterilisiert (definiert als bilaterale Tubenligatur, bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) oder vasktomierter Partner - Abstinenz (mindestens 1 kompletten Menstruationszyklus) praktizieren - Ausschließlich mit weiblichen Partnern sexuell aktiv - Frauen mit negativen Schwangerschaftstest: - Bei der Serumsprobe innerhalb von 35 Tagen vor der ersten Studienmedikation und - Als Baseline (vor Studiendosis) durch Urinprobe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Patientinnen mit einem grenzwertigen humanen Choriongonadotropin (hCG) Ergebnis beim Screening und/oder Tag 1 beim Studienbeginn, außer: • Dokumentierte Vorgeschichte einer bilateralen Tubenligation, Hysterektomie, bilateralen Oophorektomie; oder • Bestätigte Postmenopause (definiert als Amenorrhoe länger als 2 Jahre, im richtigen Alter und Postmenopausenstatus bestätigt durch FSH-Spiegel beim Screening) 5. Sexuell aktive Männer, die chirurgisch sterilisiert oder ausschließlich männliche Sexualpartner haben, oder mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter mindestens 2 wirksame Verhütungsmethoden verwenden (wie in ICF oder anderen Fachinformationen beschrieben) beginnend mit dem ersten Tag und bis 7 Monate nach Studienende oder nach RBV Fachinformation. 6. Patienten sollten dokumentieren können, dass sie eine vorherigen peg-IFN/RBV-Kombinationstherapie erhalten haben und einer der folgenden Kategorien zugeordnet werden können: <u>Null Responder:</u> • Erhielten mindestens 12 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten keinen HCV-RNA-Abfall von $2 \log_{10}$ IU/mL in Woche 12 (Wochen 10 - 16) • Erhielten mindestens 4 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten einen HCV-RNA-Abfall $<1 \log_{10}$ IU/mL in Woche 4 (≥ 25 Tage) Partial-Responder: Erhielten mindestens 20 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und erreichten einen HCV-RNA-Abfall $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL in Woche 12 (Wochen 10 - 16), aber fielen nicht unter die HCV-RNA-Nachweisbarkeitsgrenze. Relapser: mindestens 36 Wochen peg-IFN/RBV zur Behandlung von HCV und fielen unter die HCV-RNA-Nachweisbarkeitsgrenze, ohne weitere Evidenz bis zum Ende der Behandlung, jedoch nachweisbar bis 52 Wochen in der Follow-up-Phase. Die Viruslast der vorherigen Art der Non-Response sollte durch die vorherige peg-IFN/RBV-Behandlung dokumentiert sein. Die peg-IFN/RBV-Therapie sollte mindestens 2 Monate vor dem Screening abgeschlossen sein. 7. Stabile Opioid-Substitutionstherapie mit Methadon oder Buprenorphin $\pm$ Naloxon seit mindestens 6 Monate vor dem Screening 8. Patienten waren bereit und in der Lage die Behandlungen und geplanten Besuche beim Prüfarzt für die Dauer der Studie wahrzunehmen und sich an das Protokoll zu halten. 9. Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 18 bis $<38 \text{ kg/m}^2$ beim Screening. 10. Bereitschaft zu Erteilung einer schriftlichen datierten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Einverständniserklärung vor dem ersten Screening oder studienspezifischen Verfahren. 11. Vor Studienbeginn wurde die chronische HCV-Infektion wie folgt definiert: • Positiv für Anti-HCV-Antikörper (AK) oder HCV-RNA mindestens 6 Monate und positiv für HCV-RNA und anti-HCV-AK zum Zeitpunkt des Screenings; oder • Positiv für Anti-HCV-AK und HCV-RNA zum Zeitpunkt des Screenings mit Leberbiopsie bei chronischer HCV-Infektion. 12. Screening bestätigt HCV-Genotyp-1-Infektion 13. Per lokalen Therapiestandard, dokumentierte Ergebnisse, wie folgt: • Eine Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während des Screenings zeigt das Fehlen von Leberzirrhose, z. B. durch einen METAVIR-Score ≤ 3 oder Ishak-Score ≤ 4 • FibroTest Score $\leq 0,72$ und Aspartat-Aminotransferase (AST)-Thrombozyten-Verhältnis-Indes (APRI) ≤ 2 • Patienten mit einem nicht-qualifizierenden FibroTest/APRI oder FibroScan-Ergebnis können nur in die Studie eingeschlossen werden, wenn eine qualifizierte Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während der Screening durchgeführt wurde. 14. Patienten mit Plasma HCV-RNA >10.000 IU/mL beim Screening. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorgeschichte von schweren, lebensbedrohlichen oder anderen signifikanten Überempfindlichkeit auf Arzneimittel. 2. Verwendung jeglicher pflanzlicher Präparate (einschließlich Mariendistel) innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Studiendosis. 3. Frauen, die schwanger sind oder planen schwanger zu werden, stillen, oder Männer mit Partnerinnen die schwanger sind oder planen schwanger zu werden innerhalb von 7 Monaten (oder laut RBV-Fachinformation) nach letzter Studienmedikation. 4. Nachweislichen Drogen- oder Alkoholmissbrauch (innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn), der die Einhaltung des Protokolls verhindern kann. 5. Positive Testergebnisse für Hepatitis Bs-Antigen (HBsAg) oder Antikörper gegen das humane Immundefizienz-Virus (HIV-AK). 6. Patienten mit HCV-Infektion beim Screening, die nicht Genotyp-1 oder einer Ko-Infektion mit anderen Genotypen entspricht. 7. Verwendung aller unten aufgeführten Medikamente, als auch Kontraindikationen für r und RBV innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt): Kontraindizierte Medikamente

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Alfuzosin - Amiodaron - Astemizol - Bepridil - Bosentan - Clarithromycin - Carbamazepin - Chinidin - Cisaprid - Conivaptan - Dronedaron - Efavirenz - Eleptriptan - Eplerenon - Everolimus - Fusidinsäure - Gemfibrozil - Itraconazol - Ketoconazol (oral) - Lovastatin - Midazolam (oral) - Mifepriston - Modafinil - Montelukast - Mutterkornalkaloide - Nefazodone - Phenobarbital - Phenytoin - Pimozid - Pioglitazon - Propafenon - Quercetin - Rivaroxaban - Rifabutin - Rifampin - Rosiglitazon - Salmeterol - Simvastatin - St. John's Wort - Telithromycin - Terfenadin - Triazolam - Trimethoprim - Troglitazon - Troleandomycin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		– Voriconazol – Hormonale Kontrazeptiva Nicht alle kontraindizierten Medikamente mit r und RBV sind gelistet. Die komplette Liste der kontraindizierten Medikamente befindet sich in der r- und RBV-Fachinformation. 8. Verwendung von starken Inhibitoren oder Induktoren wie Cytochrom P450 (CYP)3A und Inhibitoren wie CYP2C8 innerhalb 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor Studienmedikation. 9. Positives Testergebnis auf Drogen-Urin-Screening auf Barbiturate, Amphetamine, Kokain, Benzodiazepine, Phencyclidin, Propoxyphen oder Alkohol, mit folgenden Ausnahme: • ein positives Ergebnis mit einer dokumentierten stabilen Substitutionstherapie von Methadon oder Buprenorphin ± Naloxon • ein positives Ergebnis mit dokumentierten kurzfristigen Einsatz oder einer chronisch stabiler Verwendung eines verordneten Medikamente in dieser Klasse • ein einzelnes positives Ergebnis des Urin-Screenings auf Alkohol 10. Klinisch signifikante Anomalien, als die HCV-Infektion, bezogen auf die Ergebnisse einer Anamnese, körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, Laborprofil und ein 12-Kanal-Elektrodiagramm (EKG) die den Patienten ungeeignet für die Studie machen. 11. Vorgeschichte von unkontrollierten Anfällen, unkontrollierte mit einem Hämoglobin (A_{1C}) >8,5% beim Screening, aktive oder verdächtige Malignen oder einer Vorgeschichte (außer Basalzell-Hautkrebs oder Zervixkarzinom in situ) in den letzten 5 Jahren. 12. Alle aktuellen oder vergangenen klinischen Anzeichen einer Leberzirrhose wie Aszites oder Ösophagusvarizen oder vorherige Biopsie mit Anzeichen einer Zirrhose, z. B. durch einen METAVIR-Score >3 oder Ishak-Score >4. 13. Jede Ursache von Lebererkrankungen, ausgenommen chronische HCV-Infektion, wie folgt: • Hämochromatose • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Wilson-Krankheit • Autoimmun-Hepatitis • Alkoholbedingte Lebererkrankung • Medikamentenbedingte Lebererkrankung 14. Screening-Laboranalysen, mit einem der folgenden abnormalen Laborergebnisse: • ALT >5 × obere Normgrenze (ULN) • AST >5 × ULN • berechnete Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Methode) <60 mL/min

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Albumin < untere Normgrenze (LLN) • International Normalized Ratio (INR) >1,5. Patienten mit einer bekannten geerbten Blutkrankheit können mit Genehmigung des Prüfarztes der AbbVie Studie eingeschrieben werden, wenn INR >1,5 • Hämoglobin <LLN • Thrombozyten <120.000 Zellen pro mm³ • Absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten (ANC) <1.500 Zellen/µL (<1.200 Zellen/µL für schwarze Patienten oder Patienten afrikanischen Abstammung) • Indirektes Bilirubin >1,5 x ULN und direktes Bilirubin >ULN 15. Klinisch signifikant abnormales EKG oder EKG mit QT-Intervall für eine korrigierte Herzrate unter der Verwendung der Fridericia-Korrekturformel >470 msec beim Screening oder Tag 1 (vor der Dosierung) 16. Einnahme jeglichen Prüfpräparaten innerhalb einer Zeitspanne gleich 10 Halbwertszeiten des Produkts, falls bekannt, oder mindestens 6 Wochen vor der Verabreichung des zu untersuchenden Medikaments 17. Entscheidung des Prüfarztes den Patienten für OBV, DSV, PTV/r oder RBV-Erhalt für ungeeignet zu halten. 18. Aktuell eingeschrieben in eine andere klinische Studie, vorheriger Einschreibung in diese Studie oder vorherige Verwendung von Prüfpräparaten oder im Handel erhältlichen Anti-HCV-Agentien (außer IFN und/oder peg-IFN/RBV), einschließlich vorherigen Kontakt zu TVR, BOC, PTV, OBV oder DSV. Probanden, die zuvor an Studien von experimentellen Anti-HCV-Agentien teilgenommen haben, konnten mit Zustimmung des Prüfarztes eingeschrieben werden, wenn sie dokumentieren konnten, dass sie nur ein Placebo erhalten hatten. Gleichzeitige Teilnahme an nicht-interventionellen, epidemiologischen oder Register-Studien konnte mit Zustimmung des Prüfarztes erlaubt werden. 19. Verwendung von Kolonie stimulierenden Faktoren, wie Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) oder Erythropoietin, innerhalb von 2 Monaten nach der Screening-Periode. 20. Unkontrollierte klinisch signifikante Herz-, Atemwegs- (außer milden Asthma), Leber- (außer HCV-Erkrankung), Magen-Darm-, hämatologischen oder psychiatrischen Krankheiten oder Störungen oder eine unkontrollierte medizinische Krankheit, die nicht in Beziehung mit der Hepatitis Erkrankung steht.
4	Intervention	<u>Arm A (OBV/PTV/r+DSV +RBV):</u> OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg oral, einmal täglich +DSV: 250 mg oral, zweimal täglich +RBV: 1.000 bis 1.200 mg gewichtsbasiert oral, zweimal täglich für 12 Wochen
5	Ziele	Ziel dieser Phase II Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit (Patientenanteil mit SVR ₁₂) und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		+RBV bei Erwachsenen mit HCV-Genotyp-1-Infektion, die Methadon oder Buprenorphine erhalten.
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Patientenanteil mit SVR₁₂ (HCV-RNA < nicht quantifizierbar [LLOQ] 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation). <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Patientenanteil mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach und HCV-RNA <LLOQ während der Behandlung oder bestätigt HCV-RNA ≥LLOQ am Ende der Behandlung) • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse (definiert als HCV-RNA ≥LLOQ nach Ende der Behandlung durch den SVR₁₂, der komplett behandelten Patienten, und mit HCV-RNA <LLOQ am Ende der Behandlung).
7	Fallzahlbestimmung	Geplant wurden 40 Patienten. Mit einer Fallzahl von 40 Patienten und einer SVR₁₂-Rate von 80%, einem 2-seitigen 95%-Konfidenzintervall (67,9%,92,4%) einer approximierten Binomialverteilung mit einer Spannweite von 24,8%. Keine Adjustierung der Dropout, da diese Patienten nach Post-Behandlungswoche 12 als Versager für SVR₁₂ gezählt werden.
8	Zuordnungsmethode	Da es sich um eine einarmige Studie handelt, war keine Zuteilungsmethode erforderlich.
9	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<u>Kleinste Analyseeinheit:</u> Patient
11	Statistische Methoden	Analysepopulation <u>Intention-to-Treat (ITT) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der Randomisierung. <u>Safety (SAS) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation. Wirksamkeitsanalyse <u>Primärer Wirksamkeitsanalyse:</u> SVR₁₂: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der SVR₁₂-Patientenanteil (HCV-RNA <LLOQ 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation) <u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u> • Patientenanteil mit virologischem Versagen in jedem Behandlungsarm • Patientenanteil mit Post-Behandlung Relapse in jedem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsarm <u>Subgruppenanalysen:</u> • Vorherige HCV-Behandlung (vorbehandelt, unvorbehandelt) • IL28B-Genotyp (CC, nicht-CC), (CC, CT, TT) • HCV-Genotyp-1 (1a, 1b, andere) • HCV-RNA zu Baseline (<800.000 IU/mL, ≥800.000 IU/mL); • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<55 Jahre, ≥55 Jahre), (<65 Jahre, ≥65 Jahre) • Geburtsjahr (<1945, 1945 bis 1965, >1965) • Rasse (schwarz, nicht-schwarz) • Ethnizität (hispanisch, keine Ethnie) • Geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien) und Länder • BMI (<30 kg/m², ≥30 kg/m²) • IP-10 zu Baseline (<600 ng/L, ≥600 ng/L) • HOMA-IR zu Baseline (<3 mU x mmol/L², ≥3 mU x mmol/L²) • Patienten mit RBV Dosismodifikation (ja, nein) • Vorgeschichte Diabetes (ja, nein) • Vorgeschichte Hämophilie (ja, nein) • Vorgeschichte Depressionen oder bipolaren Störung (ja, nein) • Ehemaliger Konsument von Injektionsdrogen (ja, nein) • Fibrosestatus zu Baseline (F0 - F1, F2, ≥F3)
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13	Aufnahme / Rekrutierung	Erster Patient erster Visite: 30. April 2013 Erster Patient erste Studiendosis: 14. Mai 2013 Letzter Patient letzte Studiendosis: 9. Oktober 2013 Letzter Patient letzter Visite: 23. Dezember 2013 (Primäranalyse)
a: TREND Statement (http://www.cdc.gov/trendstatement/)		

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

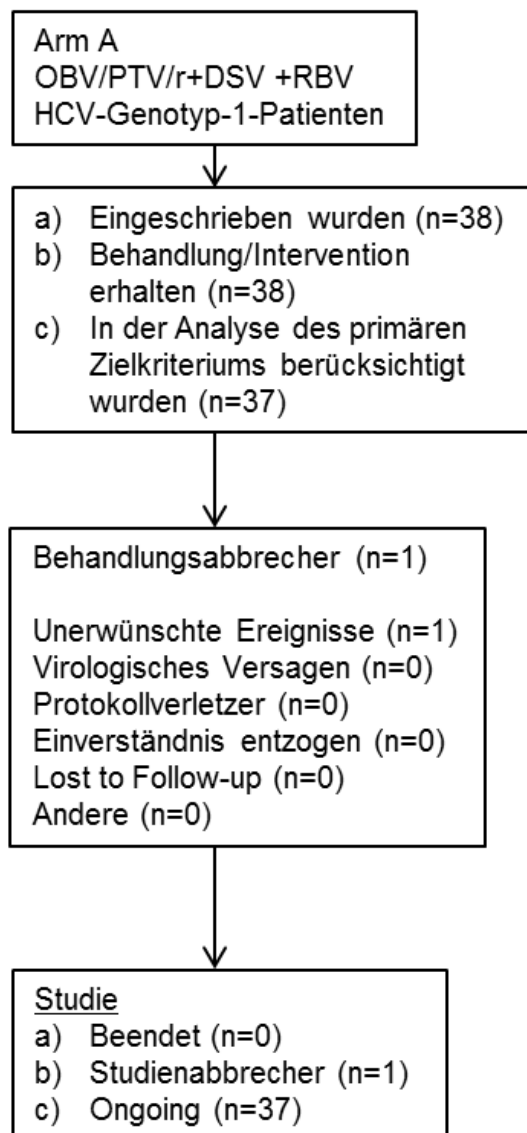


Abbildung 16 (Anhang): Patientenfluss der Studie M14-103

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-247 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MALACHITE-I

Studie: MALACHITE-I

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with and without Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated Interferon α -2a and Ribavirin in Treatment-Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection (MALACHITE I)	CSP

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:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Patienten nicht verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

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 handelt sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, offene Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels IRT- erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Es war keine Verblindung von Patienten und Behandler vorgesehen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt Mortalität als hoch eingeschätzt, aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in den Studienarmen.

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt SVR₁₂ als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Designs für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingeschätzt, da es sich um einen subjektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren bei Erhebung des Endpunkts UE nicht verblindet. Im Rahmen der UE wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Insbesondere hinsichtlich der SUE und der Studienabbrüche aufgrund UE erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt UE als hoch eingeschätzt, aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in den Studienarmen.

Tabelle 4-248 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MALACHITE-II

Studie: MALACHITE-II

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated Interferon α -2a and Ribavirin in Treatment-Experienced Adults with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection (MALACHITE-II)	CSP

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:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Patienten nicht verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

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 handelt sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, offene Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels IRT-erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Es war keine Verblindung von Patienten und Behandler vorgesehen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt Mortalität als hoch eingeschätzt, aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in den Studienarmen.

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt SVR₁₂ als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Designs für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingeschätzt, da es sich um einen subjektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren bei Erhebung des Endpunkts UE nicht verblindet. Im Rahmen der UE wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Insbesondere hinsichtlich der SUE und der Studienabbrüche aufgrund UE erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt UE als hoch eingeschätzt, aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in den Studienarmen.

Tabelle 4-249 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEARL-III

Studie: PEARL-III**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinical Studies for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection - Incorporating Administrative Changes 1 and 2 and Amendments 1 and 2	CSP
A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-III)	CSR

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

Angaben zum Kriterium:

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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen verblindet waren. RBV und das entsprechende Placebo wurden als Kapseln verabreicht und waren hinsichtlich des Aussehens identisch.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen verblindet waren. RBV und das entsprechende Placebo wurden als Kapseln verabreicht und waren hinsichtlich des Aussehens identisch.

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:

Bei der Studie PEARL-III handelt es sich um eine kontrollierte doppelblinde Studie mit zwei Behandlungsarmen. Sie ist randomisiert, jedoch nicht im üblichen Sinne kontrolliert, denn in allen Studienarmen wurde das zu untersuchende Arzneimittel verabreicht. Die Erzeugung der computergenerierten Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der die Endpunkterheber verblindet waren. RBV und das entsprechende Placebo wurden als Kapseln verabreicht und waren hinsichtlich des Aussehens identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt Mortalität anhand der Safety-Population ausgewertet wurde. Diese enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Endpunkterheber waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Aus diesem Grund ist das Verzerrungspotenzial hinsichtlich des Endpunkts Mortalität niedrig einzustufen.

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der die Endpunkterheber verblindet waren. RBV und das entsprechende Placebo wurden als Kapseln verabreicht und waren hinsichtlich des Aussehens identisch

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial im Hinblick auf den Endpunkt SVR₁₂ niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der die Endpunkterheber verblindet waren. RBV und das entsprechende Placebo wurden als Kapseln verabreicht und waren hinsichtlich des Aussehens identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren bei Erhebung des Endpunkts UE verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien hinsichtlich des Endpunkts UE niedrig eingestuft.

Tabelle 4-250 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEARL-II

Studie: PEARL-II

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-II) - Incorporating Amendments 1, 2, and 3, Administrative Change 1 and Amendment 4, Administrative Change 2 and Amendments 5, 6 and 7	CSP
A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-II)	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

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:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet waren.

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 handelt sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, offene Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels IRT- erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Es war keine Verblindung von Patienten und Behandler vorgesehen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt Mortalität als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt SVR₁₂ als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren bei Erhebung des Endpunkts UE nicht verblindet. Im Rahmen der UE wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Insbesondere hinsichtlich der SUE und der Studienabbrüche aufgrund UE erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien hinsichtlich des Endpunkts UE niedrig eingestuft.

Tabelle 4-251 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEARL-IV

Studie: PEARL-IV

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-IV)- Incorporating Administrative Change 1 and Amendment 1	CSP
A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-IV)	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen verblindet waren. RBV und das entsprechende Placebo wurden als Kapseln verabreicht und waren hinsichtlich des Aussehens identisch.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen verblindet waren. RBV und das entsprechende Placebo wurden als Kapseln verabreicht und waren hinsichtlich des Aussehens identisch.

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:

Bei der Studie PEARL-IV handelt es sich um eine kontrollierte doppelblinde Studie mit zwei Behandlungsarmen. Sie ist randomisiert, jedoch nicht im üblichen Sinne kontrolliert, denn in allen Studienarmen wurde das zu untersuchende Arzneimittel verabreicht. Die Erzeugung der computergenerierten Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der die Endpunkterheber verblindet waren. RBV und das entsprechende Placebo wurden als Kapseln verabreicht und waren hinsichtlich des Aussehens identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt Mortalität anhand der Safety-Population ausgewertet wurde. Diese enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Endpunkterheber waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Aus diesem Grund ist das Verzerrungspotenzial für hinsichtlich des Endpunkts Mortalität niedrig einzustufen.

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der die Endpunkterheber verblindet waren. RBV und das entsprechende Placebo wurden als Kapseln verabreicht und waren hinsichtlich des Aussehens identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial im Hinblick auf den Endpunkt SVR₁₂ niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der die Endpunkterheber verblindet waren. RBV und das entsprechende Placebo wurden als Kapseln verabreicht und waren hinsichtlich des Aussehens identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren bei Erhebung des Endpunkts UE verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie hinsichtlich des Endpunkts UE niedrig eingestuft.

Tabelle 4-252 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SAPPHERE-I

Studie: SAPPHERE-I

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHERE-I) - Incorporating Administrative Change 1, Amendment 1, Administrative Change 2 and Amendment 2	CSP
A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHERE-I)	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen verblindet waren. OBV/PTV/r bzw. DSV und die entsprechenden Placebopräparate wurden als Tabletten verabreicht, RBV und das entsprechende Placebo als Kapseln. Die Medikation und das entsprechende Placebopräparat waren hinsichtlich des Aussehens identisch.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen verblindet waren. OBV/PTV/r bzw. DSV und die entsprechenden Placebopräparate wurden als Tabletten verabreicht, RBV und das entsprechende Placebo als Kapseln. Die Medikation und das entsprechende Placebopräparat waren hinsichtlich des Aussehens identisch.

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:

Bei der Studie SAPPHIRE-I handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie mit zwei Behandlungsarmen. Die Erzeugung der computergenerierten Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen verblindet waren. OBV/PTV/r bzw. DSV und die entsprechenden Placebopräparate wurden als Tabletten verabreicht, RBV und das entsprechende Placebo als Kapseln. Die Medikation und das entsprechende Placebopräparat waren hinsichtlich des Aussehens identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt Mortalität anhand der Safety-Population ausgewertet wurde. Diese enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Endpunkterheber waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Aus diesem Grund ist das Verzerrungspotenzial für hinsichtlich des Endpunkts Mortalität niedrig einzustufen.

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen verblindet waren. OBV/PTV/r bzw. DSV und die entsprechenden Placebopräparate wurden als Tabletten verabreicht, RBV und das entsprechende Placebo als Kapseln. Die Medikation und das entsprechende Placebopräparat waren hinsichtlich des Aussehens identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial im Hinblick auf den Endpunkt SVR₁₂ niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen verblindet waren. OBV/PTV/r bzw. DSV und die entsprechenden Placebopräparate wurden als Tabletten verabreicht, RBV und das entsprechende Placebo als Kapseln. Die Medikation und das entsprechende Placebopräparat waren hinsichtlich des Aussehens identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren bei Erhebung des Endpunkts UE verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie hinsichtlich des Endpunkts UE niedrig eingestuft.

Tabelle 4-253 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SAPPHERE-II

Studie: SAPPHERE-II**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Experienced Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHERE-II) - Incorporating Amendment 1, Administrative Change 1 and Amendments 2 and 3	CSP
A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Experienced Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHERE-II)	CSR

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

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

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

Angaben zum Kriterium:

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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen verblindet waren. OBV/PTV/r bzw. DSV und die entsprechenden Placebopräparate wurden als Tabletten verabreicht, RBV und das entsprechende Placebo als Kapseln. Die Medikation und das entsprechende Placebopräparat waren hinsichtlich des Aussehens identisch.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen verblindet waren. OBV/PTV/r bzw. DSV und die entsprechenden Placebopräparate wurden als Tabletten verabreicht, RBV und das entsprechende Placebo als Kapseln. Die Medikation und das entsprechende Placebopräparat waren hinsichtlich des Aussehens identisch.

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:

Bei der Studie SAPPHIRE-II handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie mit zwei Behandlungsarmen. Die Erzeugung der computergenerierten Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen verblindet waren. OBV/PTV/r bzw. DSV und die entsprechenden Placebopräparate wurden als Tabletten verabreicht, RBV und das entsprechende Placebo als Kapseln. Die Medikation und das entsprechende Placebopräparat waren hinsichtlich des Aussehens identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt Mortalität anhand der Safety-Population ausgewertet wurde. Diese enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Endpunkterheber waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Aus diesem Grund ist das Verzerrungspotenzial hinsichtlich des Endpunkts Mortalität niedrig einzustufen.

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen verblindet waren. OBV/PTV/r bzw. DSV und die entsprechenden Placebopräparate wurden als Tabletten verabreicht, RBV und das entsprechende Placebo als Kapseln. Die Medikation und das entsprechende Placebopräparat waren hinsichtlich des Aussehens identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial im Hinblick auf den Endpunkt SVR₁₂ niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen verblindet waren. OBV/PTV/r bzw. DSV und die entsprechenden Placebopräparate wurden als Tabletten verabreicht, RBV und das entsprechende Placebo als Kapseln. Die Medikation und das entsprechende Placebopräparat waren hinsichtlich des Aussehens identisch.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren bei Erhebung des Endpunkts UE verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie hinsichtlich des Endpunkts UE niedrig eingestuft.

Tabelle 4-254 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TURQUOISE-II

Studie: TURQUOISE-II

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II) - Incorporating Administrative Changes 1 and 2 and Amendments 1, 2, 3 and 4	CSP
A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II)	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

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:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet waren.

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 handelt sich um eine randomisierte, offene Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels IRT-erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Es war keine Verblindung von Patienten und Behandler vorgesehen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt Mortalität als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt SVR₁₂ als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Designs für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingeschätzt, da es sich um einen subjektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren bei Erhebung des Endpunkts UE nicht verblindet. Im Rahmen der UE wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Insbesondere hinsichtlich der SUE und der Studienabbrüche aufgrund UE erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien hinsichtlich des Endpunkts UE niedrig eingestuft.

Tabelle 4-255 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CORAL-I/Kohorte-1

Studie: CORAL-I/Kohorte-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipients with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection - Incorporating Amendments 1, 2 and 3	CSP
Open-label, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipients with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection - Updated Interim Report	Updated Interim Report

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:
Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2.

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine einarmige Studie, deshalb wird kein Vergleich zwischen Gruppen durchgeführt.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine einarmige Studie, deshalb sind Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine einarmige Studie, deshalb sind Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet.

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 handelt sich um eine einarmige Studie. Die Erzeugung einer Randomisierungssequenz wurde deshalb nicht durchgeführt. Es war keine Verdeckung der Gruppenzuteilung und keine Verblindung von Patienten und Behandler vorgesehen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial nicht-vergleichender Studien als potenziell hoch eingeschätzt. Bei objektiv gemessenen Endpunkten wie z. B. dem SVR, der auf Grundlage von Laborparametern erhoben wird, ist jedoch trotz des einarmigen Designs davon auszugehen, dass diese Ergebnisse nicht verzerrt sind. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des einarmigen Designs und des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt Mortalität als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des einarmigen Designs und des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt SVR₁₂ niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt der auf Grundlage von Laborparametern erhoben wird.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren bei Erhebung des Endpunkts UE nicht verblindet. Im Rahmen der UE wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das einarmige Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Insbesondere hinsichtlich der SUE und der Studienabbrüche aufgrund UE erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie hinsichtlich des Endpunkts UE niedrig eingestuft.

Tabelle 4-256 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TURQUOISE-I

Studie: TURQUOISE-I

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Coinfection (TURQUOISE-I)	Updated Interim Report

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:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet waren.

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 handelt sich um eine randomisierte, offene Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels IRT- erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Es war keine Verblindung von Patienten und Behandler vorgesehen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren..

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt Mortalität als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt SVR₁₂ als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren bei Erhebung des Endpunkts UE nicht verblindet. Im Rahmen der UE wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Insbesondere hinsichtlich der SUE und der Studienabbrüche aufgrund UE erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien hinsichtlich des Endpunkts UE niedrig eingestuft.

Tabelle 4-257 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M14-103

Studie: M14-103

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
An Open-label, Single-Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Combination of ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection taking Methadone or Buprenorphine - Incorporated Amendment 1	CSP
An Open-label, Single-Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Combination of ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection taking Methadone or Buprenorphine	CSR

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

Angaben zum Kriterium:

1.

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2.

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine einarmige Studie, deshalb wird kein Vergleich zwischen Gruppen durchgeführt.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine einarmige Studie, deshalb sind Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine einarmige Studie, deshalb sind Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet.

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 handelt sich um eine einarmige Studie. Die Erzeugung einer Randomisierungssequenz wurde deshalb nicht durchgeführt. Es war keine Verdeckung der Gruppenzuteilung und keine Verblindung von Patienten und Behandler vorgesehen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial nicht-vergleichender Studien als potenziell hoch eingeschätzt. Bei objektiv gemessenen Endpunkten wie z. B. dem SVR, der auf Grundlage von Laborparametern erhoben wird, ist jedoch trotz des einarmigen Designs davon auszugehen, dass diese Ergebnisse nicht verzerrt sind. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des einarmigen Designs und des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt Mortalität als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des einarmigen Designs und des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt SVR₁₂ niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt der auf Grundlage von Laborparametern erhoben wird.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie, bei der die Endpunkterheber nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber sowie die Patienten waren bei Erhebung des Endpunkts UE nicht verblindet. Im Rahmen der UE wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das einarmige Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Insbesondere hinsichtlich der SUE und der Studienabbrüche aufgrund UE erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie hinsichtlich des Endpunkts UE niedrig eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

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

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.

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

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

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

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

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

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

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:
