

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Daclatasvir (Daklinza®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 4 A**

*Behandlung der chronischen Infektion mit dem  
Hepatitis C-Virus bei Erwachsenen in Kombination mit  
anderen Arzneimitteln*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.08.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>24</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>27</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>30</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	31
4.2 Methodik.....	48
4.2.1 Fragestellung.....	49
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	52
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	56
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	57
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	57
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	59
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	59
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	62
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	62
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	63
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	69
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	71
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	72
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	74
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	80
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	80
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	82
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	83
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	86
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	95
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	97
4.3.1.3.1 Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – RCT.....	98
4.3.1.3.1.1 Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose.....	101
4.3.1.3.1.2 Therapie-naive Patienten mit Zirrhose.....	103
4.3.1.3.1.3 Therapie-naive Patienten (gesamt).....	104
4.3.1.3.2 Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	107
4.3.1.3.2.1 Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose.....	111

4.3.1.3.2.2	Therapie-naive Patienten mit Zirrhose .....	140
4.3.1.3.2.3	Therapie-naive Patienten gesamt .....	162
4.3.1.3.3	Subgruppenanalysen – RCT .....	190
4.3.1.3.3.1	Präspezifizierte Subgruppenanalysen .....	193
4.3.1.3.3.2	Für die Nutzenbewertung relevante Subgruppenanalysen .....	202
4.3.1.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	206
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	223
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	223
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	223
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	223
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	224
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	224
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	226
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	227
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	227
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	227
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	228
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	228
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	229
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	229
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	229
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	230
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	231
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	237
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	238
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	244
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	244
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	354
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	379
4.3.2.3.3.1	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – weitere Untersuchungen .....	382
4.3.2.3.3.2	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen .....	426
4.3.2.3.3.3	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	459
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	563
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	573
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	573
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	577
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	597
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	597
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	597

4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	598
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	598
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	599
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	600
4.7	Referenzliste.....	605
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>617</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>623</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>625</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>630</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>662</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....</b>		<b>1033</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus dem MAIC zwischen DCV/SOF (±RBV) und TVR/PEG-IFNa/RBV .....	40
Tabelle 4-2: Übersicht über Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nach Population und Endpunkt .....	47
Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	48
Tabelle 4-4: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von DCV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	53
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Demographie .....	91
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Krankheitscharakteristika .....	92
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - IL28B-Genotyp und Zirrhose-Status .....	92
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Patientendisposition .....	92
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Tabelle 4-17: Operationalisierung von dauerhaftem virologischem Ansprechen (SVR) .....	99
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-19: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naïve Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	101

Tabelle 4-20: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	103
Tabelle 4-21: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	104
Tabelle 4-22: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	109
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	111
Tabelle 4-25: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	112
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	113
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	114
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Anämien (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	115
Tabelle 4-29: Ergebnisse für abnormales Hämoglobin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	116
Tabelle 4-30: Ergebnisse für hämatologische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	118
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Hautausschläge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	119
Tabelle 4-32: Ergebnisse für psychiatrische Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	121
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	122
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Fatigue (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	124
Tabelle 4-35: Ergebnisse für gastrointestinale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	125
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	128

Tabelle 4-37: Ergebnisse für kardiale Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	129
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	131
Tabelle 4-39: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	131
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	132
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	132
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Anämien (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	133
Tabelle 4-43: Ergebnisse für abnormales Hämoglobin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	133
Tabelle 4-44: Ergebnisse für hämatologische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	134
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Hautausschläge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose)....	134
Tabelle 4-46: Ergebnisse für psychiatrische Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	135
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	136
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Fatigue (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	136
Tabelle 4-49: Ergebnisse für gastrointestinale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	137
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	138
Tabelle 4-51: Ergebnisse für kardiale Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	139

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	140
Tabelle 4-53: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	141
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	141
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	142
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Anämien (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	143
Tabelle 4-57: Ergebnisse für abnormales Hämoglobin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	144
Tabelle 4-58: Ergebnisse für hämatologische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	145
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Hautausschläge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	146
Tabelle 4-60: Ergebnisse für psychiatrische Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	147
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	148
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Fatigue (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	149
Tabelle 4-63: Ergebnisse für gastrointestinale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	151
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	153
Tabelle 4-65: Ergebnisse für kardiale Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	154
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	155
Tabelle 4-67: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	155

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	156
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	156
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Anämien (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	156
Tabelle 4-71: Ergebnisse für abnormales Hämoglobin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	157
Tabelle 4-72: Ergebnisse für hämatologische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	157
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Hautausschläge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	158
Tabelle 4-74: Ergebnisse für psychiatrische Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	158
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	159
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Fatigue (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	159
Tabelle 4-77: Ergebnisse für gastrointestinale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	160
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	160
Tabelle 4-79: Ergebnisse für kardiale Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	161
Tabelle 4-80: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	162
Tabelle 4-81: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	162

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	163
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	164
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Anämien (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	165
Tabelle 4-85: Ergebnisse für abnormales Hämoglobin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	166
Tabelle 4-86: Ergebnisse für hämatologische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	167
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Hautausschläge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	168
Tabelle 4-88: Ergebnisse für psychiatrische Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	169
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population).....	170
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Fatigue (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	171
Tabelle 4-91: Ergebnisse für gastrointestinale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	173
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	175
Tabelle 4-93: Ergebnisse für kardiale Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	176
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	177
Tabelle 4-95: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	178
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	178
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	178

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Anämien (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	179
Tabelle 4-99: Ergebnisse für abnormales Hämoglobin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	179
Tabelle 4-100: Ergebnisse für hämatologische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population).....	180
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Hautausschläge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	180
Tabelle 4-102: Ergebnisse für psychiatrische Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population).....	181
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population).....	181
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Fatigue (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	182
Tabelle 4-105: Ergebnisse für gastrointestinale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population).....	182
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population) .....	183
Tabelle 4-107: Ergebnisse für kardiale Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population).....	183
Tabelle 4-108: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – für die Nutzenbewertung relevante Subgruppenanalysen (modifizierte ITT-Population).....	192
Tabelle 4-109: p-Werte der Interaktionstests aus präspezifizierten Subgruppenanalysen aus Studie AI444042 (modifizierte ITT-Population).....	194
Tabelle 4-110: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen zu Woche 12 des Follow-up (SVR <sub>12</sub> ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach präspezifizierten Subgruppenvariablen (modifizierte ITT-Population).....	196
Tabelle 4-111: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen zu Woche 24 des Follow-up (SVR <sub>24</sub> ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach präspezifizierten Subgruppenvariablen (modifizierte ITT-Population).....	198
Tabelle 4-112: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach BMI und IL28B-Genotyp (modifizierte ITT-Population).....	201

Tabelle 4-113: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen zu Woche 24 des Follow-up (SVR <sub>24</sub> ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ländern (modifizierte ITT-Population).....	202
Tabelle 4-114: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bzw. Therapieabbrüche aufgrund UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (modifizierte ITT-Population).....	203
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Anämien (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (modifizierte ITT-Population).....	204
Tabelle 4-116: Ergebnisse für abnormales Hämoglobin (Labor) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter und HCV-RNA zu Baseline (modifizierte ITT-Population).....	205
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter und HCV-RNA zu Baseline (modifizierte ITT-Population).....	206
Tabelle 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	224
Tabelle 4-119: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	224
Tabelle 4-120: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	225
Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	225
Tabelle 4-122: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	226
Tabelle 4-123: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	228
Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	228
Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	229
Tabelle 4-126: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Tabelle 4-127: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-128: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von DCV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie - MAIC.....	235
Tabelle 4-129: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von DCV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Bayes-Benchmarking-Analyse.....	237
Tabelle 4-130: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	238
Tabelle 4-131: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	240

Tabelle 4-132: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	245
Tabelle 4-133: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	287
Tabelle 4-134: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Demographie .....	298
Tabelle 4-135: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Krankheitscharakteristika .....	298
Tabelle 4-136: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - IL28B-Genotyp.....	299
Tabelle 4-137: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fibrose-Status .....	299
Tabelle 4-138: Charakterisierung der einzelnen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien mit TVR/PEG-IFNa/RBV) .....	304
Tabelle 4-139: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAIC-Methode zum Vergleich von DCV/SOF±RBV vs. TVR/PEG-IFNa/RBV) .....	306
Tabelle 4-140: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAIC-Methode zum Vergleich von DCV/SOF±RBV vs. BOC/PEG-IFNa/RBV) .....	309
Tabelle 4-141: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Bayes-Benchmarking-Analyse).....	312
Tabelle 4-142: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	355
Tabelle 4-143: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT.....	379
Tabelle 4-144: Übersicht über zusätzliche Analysen pro Endpunkt .....	381
Tabelle 4-145: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den MAIC und die Bayes-Benchmarking-Analyse herangezogen wurden (SVR).....	382
Tabelle 4-146: Operationalisierung von dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen.....	384
Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) in RCT für weitere Untersuchungen.....	388
Tabelle 4-148: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population).....	408
Tabelle 4-149: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population) .....	409
Tabelle 4-150: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population).....	410

Tabelle 4-151: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gruppen G und H, modifizierte ITT-Population).....	410
Tabelle 4-152: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, gepoolte Gruppe mit GT2/3 getrennt nach HCV-Genotyp, modifizierte ITT-Population) .....	411
Tabelle 4-153: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, Gruppen mit GT2/3 getrennt nach HCV-Genotyp, modifizierte ITT-Population).	412
Tabelle 4-154: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien für den MAIC, zVT TVR, modifizierte ITT-Population [Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation]) .....	413
Tabelle 4-155: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAIC).....	415
Tabelle 4-156: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAIC).....	417
Tabelle 4-157: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Bayes-Benchmarking-Analyse) ...	418
Tabelle 4-158: 95%-Überlegenheits-Benchmarks abhängig von HCV-Genotyp, Studiengröße und Vergleichstherapie für die hier relevanten Anwendungsgebiete .....	421
Tabelle 4-159: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (modifizierte ITT-Population).....	424
Tabelle 4-160: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden (unerwünschte Ereignisse) .....	426
Tabelle 4-161: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen - weitere Untersuchungen.....	427
Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für weitere Untersuchungen .....	428
Tabelle 4-163: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population) .....	431
Tabelle 4-164: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population) .....	433
Tabelle 4-165: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population) .....	436
Tabelle 4-166: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gruppen G und H, modifizierte ITT-Population).....	438
Tabelle 4-167: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, gepoolte	

Population BDF mit HCV-Genotyp 2/3 getrennt nach Genotyp, modifizierte ITT-Population) .....	440
Tabelle 4-168: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, Gruppen mit GT2/3 getrennt nach HCV-Genotyp, modifizierte ITT-Population) .....	442
Tabelle 4-169: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien für den MAIC, zVT TVR, modifizierte ITT-Population [alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation]) .....	445
Tabelle 4-170: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAIC, Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, DCV/SOF±RBV vs. TVR/PEG-IFNa/RBV) .....	447
Tabelle 4-171: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAIC, Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, DCV/SOF±RBV vs. BOC/PEG-IFNa/RBV) .....	452
Tabelle 4-172: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	454
Tabelle 4-173: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, ohne Ribavirin, getrennt nach Art des Versagens bei der vorhergehenden Therapie, modifizierte ITT-Population) .....	456
Tabelle 4-174: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population) .....	460
Tabelle 4-175: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population) .....	460
Tabelle 4-176: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population) .....	461
Tabelle 4-177: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Gruppen G und H, modifizierte ITT-Population) .....	461
Tabelle 4-178: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population) .....	462
Tabelle 4-179: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population) .....	462
Tabelle 4-180: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population).....	463

Tabelle 4-181: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Gruppen G und H, modifizierte ITT-Population) .....	463
Tabelle 4-182: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population) .....	464
Tabelle 4-183: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population).....	464
Tabelle 4-184: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population) .....	465
Tabelle 4-185: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (Gruppen G und H, modifizierte ITT-Population) .....	465
Tabelle 4-186: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score zu Baseline (gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population) .....	466
Tabelle 4-187: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score zu Baseline (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population).....	466
Tabelle 4-188: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score zu Baseline (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population) .....	467
Tabelle 4-189: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score zu Baseline (Gruppen G und H, modifizierte ITT-Population) .....	467
Tabelle 4-190: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (gepoolte Population ACE, modifizierte ITT-Population) .....	468
Tabelle 4-191: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (gepoolte Population BDF, modifizierte ITT-Population) .....	468
Tabelle 4-192: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (gepoolte Population GH, modifizierte ITT-Population) .....	469
Tabelle 4-193: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe A, modifizierte ITT-Population) .....	469
Tabelle 4-194: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe B, modifizierte ITT-Population) .....	470

Tabelle 4-195: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe D, modifizierte ITT-Population) .....	470
Tabelle 4-196: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe F, modifizierte ITT-Population) .....	471
Tabelle 4-197: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe G, modifizierte ITT-Population) .....	471
Tabelle 4-198: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe H, modifizierte ITT-Population) .....	472
Tabelle 4-199: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Vorbehandelte Patienten, modifizierte ITT-Population) .....	473
Tabelle 4-200: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	474
Tabelle 4-201: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	474
Tabelle 4-202: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population) .....	475
Tabelle 4-203: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe J, modifizierte ITT-Population) .....	476
Tabelle 4-204: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (gepoolte Population II, modifizierte ITT-Population) .....	476
Tabelle 4-205: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population) .....	477
Tabelle 4-206: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population) .....	479
Tabelle 4-207: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population) .....	481
Tabelle 4-208: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Gruppen G und H, modifizierte ITT-Population) .....	482

Tabelle 4-209: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population).....	484
Tabelle 4-210: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population).....	486
Tabelle 4-211: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population).....	488
Tabelle 4-212: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Gruppe G und H, modifizierte ITT-Population) .....	490
Tabelle 4-213: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population) .....	492
Tabelle 4-214: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population).....	494
Tabelle 4-215: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population) .....	496
Tabelle 4-216: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (Gruppen G und H, modifizierte ITT-Population) .....	498
Tabelle 4-217: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score zu Baseline (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population) .....	499
Tabelle 4-218: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population) .....	502
Tabelle 4-219: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score zu Baseline (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population) .....	504
Tabelle 4-220: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score zu Baseline (Gruppen G und H, modifizierte ITT-Population) .....	506
Tabelle 4-221: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (gepoolte Population ACE, modifizierte ITT-Population).....	508
Tabelle 4-222: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (gepoolte Population BDF, modifizierte ITT-Population).....	511

Tabelle 4-223: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (gepoolte Population GH, modifizierte ITT-Population).....	515
Tabelle 4-224: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe A, modifizierte ITT-Population).	519
Tabelle 4-225: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe B, modifizierte ITT-Population).	522
Tabelle 4-226: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe C, modifizierte ITT-Population).	525
Tabelle 4-227: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe D, modifizierte ITT-Population).	528
Tabelle 4-228: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe E, modifizierte ITT-Population).	531
Tabelle 4-229: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe F, modifizierte ITT-Population).	534
Tabelle 4-230: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe G, modifizierte ITT-Population).	537
Tabelle 4-231: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe H, modifizierte ITT-Population).	541
Tabelle 4-232: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Vorbehandelte Patienten, modifizierte ITT-Population) .....	545
Tabelle 4-233: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	547
Tabelle 4-234: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	549
Tabelle 4-235: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population).....	551
Tabelle 4-236: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, gepoolte Gruppe, modifizierte ITT-Population) .....	554
Tabelle 4-237: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, ohne Ribavirin, Gruppe I, modifizierte ITT-Population).....	557
Tabelle 4-238: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, mit Ribavirin, Gruppe J, modifizierte ITT-Population) .....	560
Tabelle 4-239: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus dem MAIC zwischen DCV/SOF (±RBV) und TVR/PEG-IFNa/RBV .....	567

Tabelle 4-240: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus dem MAIC zwischen DCV/SOF ( $\pm$ RBV) und BOC/PEG-IFNa/RBV .....	568
Tabelle 4-241: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	597
Tabelle 4-242: Liste der eingeschlossenen Studien .....	601
Tabelle 4-243: Nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossene Publikationen - Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	625
Tabelle 4-244: Nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossene Publikationen - Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	626
Tabelle 4-245: Nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossene Publikationen - Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	626
Tabelle 4-246 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AI444010.....	663
Tabelle 4-247 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AI444042.....	674
Tabelle 4-248 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AI444040.....	685
Tabelle 4-249 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Jacobson 2011 .....	696
Tabelle 4-250 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sherman 2011 .....	701
Tabelle 4-251 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Abu-Mouch 2011.....	706
Tabelle 4-252 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bacon 2011 .....	710
Tabelle 4-253 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Berg 2006 .....	716
Tabelle 4-254 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Brady 2010 .....	723
Tabelle 4-255 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Cargnel 2005 .....	729
Tabelle 4-256 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Carrat 2004 .....	734
Tabelle 4-257 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Chung 2004 .....	740
Tabelle 4-258 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ciancio 2012.....	746
Tabelle 4-259 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Crespo 2007.....	752
Tabelle 4-260 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hayashi 2012 .....	758
Tabelle 4-261 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kuboki 2007 .....	763
Tabelle 4-262 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Laguno 2009.....	769
Tabelle 4-263 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Abergel 2006 .....	775
Tabelle 4-264 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ascione 2010.....	780
Tabelle 4-265 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ferenci 2008 .....	785
Tabelle 4-266 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Fried 2002.....	791
Tabelle 4-267 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hadziyannis 2004.....	796
Tabelle 4-268 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hezode 2009.....	804
Tabelle 4-269 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Jacobson 2007 .....	811
Tabelle 4-270 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kumada 2012.....	817
Tabelle 4-271 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kwo 2010 .....	822

Tabelle 4-272 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Lagging 2008.....	828
Tabelle 4-273 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Langlet 2009.....	832
Tabelle 4-274 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mangia 2010.....	838
Tabelle 4-275 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Manns 2001 .....	843
Tabelle 4-276 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Manns 2011 .....	849
Tabelle 4-277 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Marcellin 2010.....	856
Tabelle 4-278 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Marcellin 2011.....	862
Tabelle 4-279 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie McHutchison 2009a.....	868
Tabelle 4-280 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Meyer-Wyss 2006 .....	874
Tabelle 4-281 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Nelson 2010.....	880
Tabelle 4-282 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Nevens 2010 .....	885
Tabelle 4-283 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Nimer 2012.....	891
Tabelle 4-284 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Pianko 2011 .....	895
Tabelle 4-285 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Poordad 2011 .....	901
Tabelle 4-286 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rumi 2010 .....	914
Tabelle 4-287 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Schaefer 2012 .....	920
Tabelle 4-288 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Shiffman 2007 .....	927
Tabelle 4-289 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Yu 2007 .....	933
Tabelle 4-290 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Roberts 2009.....	938
Tabelle 4-291 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rodriguez-Torres 2012.	945
Tabelle 4-292 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rossignol 2009 .....	951
Tabelle 4-293 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sjogren 2007.....	956
Tabelle 4-294 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Yu 2008 .....	961
Tabelle 4-295 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Labarga 2012 .....	967
Tabelle 4-296 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Liu 2008.....	973
Tabelle 4-297 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie McHutchison 2009b .....	979
Tabelle 4-298 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie McHutchison 2010 .....	986
Tabelle 4-299 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Miyase 2012 .....	992
Tabelle 4-300 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Muir 2011 .....	997
Tabelle 4-301 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Nelson 2012.....	1001
Tabelle 4-302 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Poordad 2010.....	1007
Tabelle 4-303 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Torriani 2004 .....	1013
Tabelle 4-304 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Zeuzem 2010 .....	1019
Tabelle 4-305 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Zeuzem 2011 .....	1025
Tabelle 4-306 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AI444010.....	1034

Tabelle 4-307 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AI444042.....	1038
Tabelle 4-308 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AI444040.....	1042
Tabelle 4-309 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Abergel 2006.....	1046
Tabelle 4-310 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Abu-Mouch 2010.....	1049
Tabelle 4-311 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ascione 2010.....	1052
Tabelle 4-312 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bacon 2011.....	1055
Tabelle 4-313 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Berg 2006.....	1058
Tabelle 4-314 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Brady 2010.....	1061
Tabelle 4-315 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Cargnel 2005.....	1064
Tabelle 4-316 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Carrat 2004.....	1067
Tabelle 4-317 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Chung 2004.....	1070
Tabelle 4-318 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ciancio 2012.....	1073
Tabelle 4-319 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Crespo 2007.....	1076
Tabelle 4-320 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ferenci 2008.....	1080
Tabelle 4-321 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Fried 2002.....	1083
Tabelle 4-322 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hadziyannis 2004.....	1086
Tabelle 4-323 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hezode 2009.....	1089
Tabelle 4-324 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Jacobson 2007.....	1092
Tabelle 4-325 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Jacobson 2011.....	1095
Tabelle 4-326 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kuboki 2007.....	1099

Tabelle 4-327 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kumada 2012 .....	1102
Tabelle 4-328 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kwo 2010 .....	1105
Tabelle 4-329 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Labarga 2012.....	1108
Tabelle 4-330 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Lagging 2008.....	1111
Tabelle 4-331 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Laguno 2009.....	1114
Tabelle 4-332 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Langlet 2009.....	1117
Tabelle 4-333 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Liu 2008 .....	1120
Tabelle 4-334 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Mangia 2010.....	1124
Tabelle 4-335 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Manns 2001 .....	1127
Tabelle 4-336 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Manns 2011 .....	1130
Tabelle 4-337 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Marcellin 2010 .....	1133
Tabelle 4-338 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Marcellin 2011 .....	1136
Tabelle 4-339 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie McHutchison 2009a .....	1139
Tabelle 4-340 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie McHutchison 2009b .....	1142
Tabelle 4-341 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie McHutchison 2010 .....	1145
Tabelle 4-342 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Meyer-Wyss 2006 .....	1148
Tabelle 4-343 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Miyase 2012 .....	1151
Tabelle 4-344 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Nelson 2010.....	1154
Tabelle 4-345 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Nelson 2012.....	1158
Tabelle 4-346 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Nevens 2010.....	1161

Tabelle 4-347 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Nimer 2012.....	1164
Tabelle 4-348 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Pianko 2012.....	1167
Tabelle 4-349 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Poordad 2010.....	1170
Tabelle 4-350 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Poordad 2011.....	1173
Tabelle 4-351 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Roberts 2009.....	1177
Tabelle 4-352 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rodriguez-Torres 2012.....	1180
Tabelle 4-353 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rossignol 2009.....	1183
Tabelle 4-354 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rumi 2010.....	1186
Tabelle 4-355 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Schaefer 2012.....	1189
Tabelle 4-356 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Sherman 2011.....	1192
Tabelle 4-357 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Shiffman 2007.....	1196
Tabelle 4-358 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Sjogren 2007.....	1199
Tabelle 4-359 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Torriani 2004.....	1203
Tabelle 4-360 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Yu 2007.....	1206
Tabelle 4-361 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Yu 2008.....	1209
Tabelle 4-362 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Zeuzem 2010.....	1212
Tabelle 4-363 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Zeuzem 2011.....	1215

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Abbildung 2: Meta-Analyse für SVR <sub>12</sub> aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR).....	106
Abbildung 3: Meta-Analyse für SVR <sub>12</sub> aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR) .....	106
Abbildung 4: Meta-Analyse für SVR <sub>24</sub> aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR).....	107
Abbildung 5: Meta-Analyse für SVR <sub>24</sub> aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR).....	107
Abbildung 6: Meta-Analyse für Gesamtrate UE aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR).....	185
Abbildung 7: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund UE aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR).....	185
Abbildung 8: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund UE aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR).....	185
Abbildung 9: Meta-Analyse für Anämien (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR).....	186
Abbildung 10: Meta-Analyse für Anämien (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR).....	186
Abbildung 11: Meta-Analyse für Hämoglobin (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR).....	186
Abbildung 12: Meta-Analyse für Hämoglobin (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR).....	186
Abbildung 13: Meta-Analyse für Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR).....	187
Abbildung 14: Meta-Analyse für Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR).....	187
Abbildung 15: Meta-Analyse für Hautausschläge (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR).....	187
Abbildung 16: Meta-Analyse für Hautausschläge (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR).....	188
Abbildung 17: Meta-Analyse für psychiatrische Ereignisse (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR).....	188
Abbildung 18: Meta-Analyse für psychiatrische Ereignisse (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR).....	188
Abbildung 19: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR).....	189

Abbildung 20: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR).....	189
Abbildung 21: Meta-Analyse für Fatigue (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR).....	189
Abbildung 22: Meta-Analyse für Fatigue (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR).....	189
Abbildung 23: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	232
Abbildung 24: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	233
Abbildung 25: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie - MAIC .....	234
Abbildung 26: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Bayes-Benchmarking-Analyse.....	236
Abbildung 27: Patientenfluss der Studie AI444010.....	674
Abbildung 28: Patientenfluss der Studie AI444042.....	684
Abbildung 29: Patientenfluss der Studie AI444040.....	695
Abbildung 30: Patientenfluss der Studie Jacobson 2011 .....	700
Abbildung 31: Patientenfluss der Studie Sherman 2011.....	705
Abbildung 32: Patientenfluss der Studie Bacon 2011.....	715
Abbildung 33: Patientenfluss der Studie Berg 2006.....	722
Abbildung 34: Patientenfluss der Studie Brady 2010.....	728
Abbildung 35: Patientenfluss der Studie Cargnel 2005 .....	733
Abbildung 36: Patientenfluss der Studie Carrat 2004.....	739
Abbildung 37: Patientenfluss der Studie Chung 2004 .....	745
Abbildung 38: Patientenfluss der Studie Ciancio 2012 .....	751
Abbildung 39: Patientenfluss der Studie Crespo 2007.....	757
Abbildung 40: Patientenfluss der Studie Hayashi 2012.....	762
Abbildung 41: Patientenfluss für die naiven Patienten der Studie Kuboki 2007.....	768
Abbildung 42: Patientenfluss der Studie Laguno 2009.....	774
Abbildung 43: Patientenfluss der Studie Abergel 2006.....	779
Abbildung 44: Patientenfluss der Studie Ascione 2010.....	784
Abbildung 45: Patientenfluss der Studie Ferenci 2008.....	790
Abbildung 46: Patientenfluss der Studie Fried 2002 .....	795
Abbildung 47: Patientenfluss der Studie Hadziyannis 2004.....	803
Abbildung 48: Patientenfluss der Studie Hezode 2009.....	810
Abbildung 49: Patientenfluss der Studie Jacobson 2007 .....	816

Abbildung 50: Patientenfluss der Studie Kumada 2012 .....	821
Abbildung 51: Patientenfluss der Studie Kwo 2010 .....	827
Abbildung 52: Patientenfluss der Studie Lagging 2008.....	831
Abbildung 53: Patientenfluss der Studie Langlet 2009.....	837
Abbildung 54: Patientenfluss der Studie Mangia 2010.....	842
Abbildung 55: Patientenfluss der Studie Manns 2001 .....	848
Abbildung 56: Patientenfluss der Studie Manns 2011 .....	855
Abbildung 57: Patientenfluss der Studie Marcellin 2010 .....	861
Abbildung 58: Patientenfluss der Studie Marcellin 2011 .....	867
Abbildung 59: Patientenfluss der Studie McHutchison 2009a .....	873
Abbildung 60: Patientenfluss der Studie Meyer-Wyss 2006 .....	879
Abbildung 61: Patientenfluss der Studie Nelson 2010.....	884
Abbildung 62: Patientenfluss der Studie Nevens 2010.....	890
Abbildung 63: Patientenfluss der Studie Pianko 2011.....	900
Abbildung 64: Patientenfluss der Studie Poordad 2011.....	913
Abbildung 65: Patientenfluss der Studie Rumi 2010.....	919
Abbildung 66: Patientenfluss der Studie Schaefer 2012.....	926
Abbildung 67: Patientenfluss der Studie Shiffman 2007 .....	932
Abbildung 68: Patientenfluss der Studie Yu 2007 .....	937
Abbildung 69: Patientenfluss der Studie Roberts 2009 .....	944
Abbildung 70: Patientenfluss der Studie Rodriguez-Torres 2012 .....	950
Abbildung 71: Patientenfluss der Studie Rossignol 2009.....	955
Abbildung 72: Patientenfluss der Studie Sjogren 2007 .....	960
Abbildung 73: Patientenfluss der Studie Yu 2008.....	966
Abbildung 74: Patientenfluss der Studie Labarga 2012.....	972
Abbildung 75: Patientenfluss der Studie Liu 2008 .....	978
Abbildung 76: Patientenfluss der Studie McHutchison 2009b .....	985
Abbildung 77: Patientenfluss der Studie McHutchison 2010 .....	991
Abbildung 78: Patientenfluss der Studie Miyase 2012 .....	996
Abbildung 79: Patientenfluss der Studie Muir 2011 .....	1000
Abbildung 80: Patientenfluss der Studie Nelson 2012.....	1006
Abbildung 81: Patientenfluss der Studie Poordad 2010.....	1012
Abbildung 82: Patientenfluss der Studie Torriani 2004.....	1018
Abbildung 83: Patientenfluss der Studie Zeuzem 2010 .....	1024
Abbildung 84: Patientenfluss der Studie Zeuzem 2011 .....	1032

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
alb-IFN	Albinterferon
ALT	Alaninaminotransferase
ARR	Absolute Risikoreduktion
ART	Antiretrovirale Therapie
BMI	Body-Mass-Index
BOC	Boceprevir
CD4+	cluster of differentiation 4 positive
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTR	Clinical Trials Register
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DAA	antiviral wirkenden Substanz (direct acting antiviral)
DCV	Daclatasvir
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
eRVR	anhaltendes rasches virologisches Ansprechen (extended rapid virologic response)
EVR	frühes virologisches Ansprechen (early virologic response)
FEM	Modell mit festen Effekten (fixed effect model)
G-BA	gemeinsamer Bundesausschuss
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IPD	individuelle Patientendaten
ITT	Intention to treat
IU	internationale Einheiten (international units)
IVRS	interactive voice response system
IWRS	interactive web response system
KI	Konfidenzintervall
LLOQ	untere Grenze der Quantifizierbarkeit (lower limit of quantification)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LOCF	last observation carried forward
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Scale
MAIC	Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison)
MedDRA	Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NS	Nicht-Strukturprotein
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
PEG-IFNa	pegyliertes Interferon alfa
PI	Proteaseinhibitor
PR	pegyliertes Interferon und Ribavirin
PRB	Boceprevir, pegyliertes Interferon und Ribavirin
PT	Preferred term
QD	einmal täglich (quaque die)
RBV	Ribavirin
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
REM	Modell mit zufälligen Effekten (random effects model)
RNA	Ribonukleinsäure
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMV	Simeprevir
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SOF	Sofosbuvir
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)
TBV	Taribavirin

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TD	Signal detektiert (target detected)
TND	Signal nicht detektiert (target not detected)
TVR	Telaprevir
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normalwertes (Upper limit of normal)
WHO	World Health Organization

#### 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 Daclatasvir (Daklinza<sup>®</sup>, DCV) in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virus (HCV)-Infektion bei erwachsenen Patienten. Laut Fachinformation wird eine Behandlung mit DCV bei einer chronischen Infektion mit den HCV-Genotypen 1, 2 (nur Therapie-naive Patienten), 3 und 4 empfohlen. Dabei wird zur Definition relevanter Anwendungsgebiete nach Vorbehandlungsstatus (Therapie-naiv oder vorbehandelt), Genotyp und Zirrhose-Status unterschieden.

DCV wird als Tablette in einer Dosis von 60 mg einmal täglich verabreicht und je nach HCV-Genotyp in Kombination mit Sofosbuvir (SOF) ± Ribavirin (RBV) (bei Genotypen 1, 2, 3 und 4) oder in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFNa)/RBV (bei Genotyp 4) für eine Behandlungsdauer von 12 oder 24 Wochen gegeben. Bei gleichzeitiger Behandlung mit starken Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren sollte die DCV-Dosis auf 30 mg reduziert, bei gleichzeitiger Behandlung mit moderaten Induktoren von CYP3A4 sollte die Dosis auf 90 mg einmal täglich erhöht werden.

Konkret werden aufgrund der Abschnitte 4.1 (Anwendungsgebiete), 4.2 (Dosierungsempfehlungen) und 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) in der Fachinformation und der Aufnahme der Studiendaten der Zulassungsstudien in Abschnitt 5.1 in die Fachinformation folgende Anwendungsgebiete als zugelassen betrachtet (Bristol-Myers Squibb, 2014a):

- Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion:
  - Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose
  - Therapie-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose
  - Vorbehandelte Patienten (einschließlich Proteaseinhibitor (PI)-vorbehandelte) ohne Zirrhose
  - Vorbehandelte Patienten (einschließlich PI-vorbehandelte) mit kompensierter Zirrhose
- Patienten mit HCV-Genotyp 2-Infektion:
  - Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose
- Patienten mit HCV-Genotyp 3-Infektion:
  - Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose
  - Therapie-naive Patienten mit Zirrhose
  - Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose
  - Vorbehandelte Patienten mit Zirrhose

- Patienten mit HCV-Genotyp 4-Infektion:
  - Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose
  - Therapie-naive Patienten mit Zirrhose
  - Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose
  - Vorbehandelte Patienten mit Zirrhose

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in allen Anwendungsgebieten die duale Therapie (PEG-IFNa/RBV), unabhängig vom Vorbehandlungsstatus, festgelegt. Bei Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion wurde als Alternative die Triple-Therapie, bestehend aus PEG-IFNa/RBV in Kombination mit Telaprevir (TVR) oder Boceprevir (BOC), festgelegt. Dabei gilt es, die Notwendigkeit einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren abzuwägen. Gegenüber der dualen Therapie mit PEG-IFNa/RBV, profitieren HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten signifikant von der Triple-Therapie (Sarrazin et al., 2012). Zudem wurde der PI-basierten Triple-Therapie mit BOC und TVR vom G-BA gegenüber der dualen Therapie ein Zusatznutzen bestätigt (G-BA, 2012a; G-BA, 2012b). Auch in Hinblick auf die längere Behandlungsdauer der dualen Therapie im Vergleich zur PI-basierten Therapie und dem damit verbundenen verlängerten Auftreten von Nebenwirkungen ist der Einsatz der dualen Therapie bei Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion kaum vertretbar (Perry, 2012). Aus diesen Gründen wird für HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten die Triple-Therapie (Kombination aus einem PI, PEG-IFNa und RBV) gewählt. Zudem kann davon ausgegangen werden, dass bei der Therapie mit hochpotenten antiviralen Substanzen die Berücksichtigung von prädiktiven Faktoren keine große Bedeutung hat (Schneider und Sarrazin, 2014).

Hinsichtlich der Art der Vorbehandlung macht der G-BA keinen Unterschied zwischen PI-basierten Therapien und der dualen Therapie mit PEG-IFNa/RBV. Für Patienten mit einem Versagen auf eine vorangegangene PI-basierte Triple-Therapie steht jedoch derzeit keine Standardtherapie zur Verfügung und eine Re-Therapie mit einer PI-basierten Triple-Therapie wird bei diesen Patienten nicht empfohlen (Gonzalez-Moreno und Payeras-Cifre, 2013; Pfeiffer und Sarrazin, 2014; Schneider und Sarrazin, 2014). Da für diese Patientenpopulation aufgrund fehlender Daten bisher keine Therapieempfehlung gegeben werden kann, wird hier "abwartendes Beobachten" als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

### Datenquellen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von DCV wurden für die Therapie von Therapie-naiven Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 4-Infektion zwei direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) betrachtet (AI444010 und AI444042). In diesen Studien wurde die Kombination aus DCV/PEG-IFNa/RBV direkt mit der Kombination aus Placebo/PEG-IFNa/RBV verglichen. Da in Studie AI444010 nur ein Teil der DCV-Patienten zulassungskonform behandelt wurde, werden primär die Ergebnisse aus Studie AI444042 berücksichtigt. Die Studie AI444010 wird ergänzend dargestellt.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von DCV für die Therapie von Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 1, 2 und 3-Infektion wurde eine randomisierte Studie (AI444040) eingeschlossen. In dieser wurde die Kombination aus DCV/SOF±RBV hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit untersucht. Da in dieser Studie Patienten ohne Zirrhose eingeschlossen wurden, werden im Folgenden für diese Patienten Daten präsentiert. Für alle untersuchten HCV-Genotypen wurden verschiedene Behandlungsschemata betrachtet:

- HCV-Genotyp 1-infizierte, Therapie-naive Patienten: 7 Tage SOF-Lead-in, gefolgt von 23 Wochen DCV/SOF (Gruppe A), DCV/SOF für 24 Wochen (Gruppe C), DCV/SOF/RBV für 24 Wochen (Gruppe E), DCV/SOF für 12 Wochen (Gruppe G) oder DCV/SOF/RBV für 12 Wochen (Gruppe H).
- HCV-Genotyp 1-infizierte, Triple-Therapie vorbehandelte Patienten: DCV/SOF für 24 Wochen (Gruppe I) oder DCV/SOF/RBV für 24 Wochen (Gruppe J).
- HCV-Genotyp 2/3-infizierte, Therapie-naive Patienten: 7 Tage SOF-Lead-in, gefolgt von 23 Wochen DCV/SOF (Gruppe B), DCV/SOF für 24 Wochen (Gruppe D) oder DCV/SOF/RBV für 24 Wochen (Gruppe F).

Aufgrund der Dosierungsempfehlungen in Abschnitt 4.2 und der Aufnahme der Studiendaten der Zulassungsstudien in Abschnitt 5.1 in die Fachinformation sind alle untersuchten Behandlungsschemata zulassungsrelevant und werden hier dargestellt. Es ist zu erwarten, dass im klinischen Alltag, unter Berücksichtigung der Therapiedauer und Anwenderfreundlichkeit, die in den Gruppen G, I, D und F untersuchten Therapieregime am häufigsten eingesetzt werden. Die finale Therapieentscheidung liegt jedoch im Ermessen des Arztes. Für dieses Dossier werden daher die Gruppen G, I, D und F als primär relevant erachtet, die Ergebnisse mit anderen Behandlungsregimen aus anderen Gruppen werden unterstützend dargestellt.

Da für die Therapie von HCV-Genotyp 1, 2 und 3-infizierten Patienten keine Studie vorliegt, die einen Vergleich von DCV mit einer anderen Therapieoption beinhaltet, wurde ein matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) mit der Studie AI444040 und drei Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zwei Studien mit TVR bzw. eine Studie mit BOC jeweils in Kombination mit PEG-IFNa/RBV) durchgeführt.

Des Weiteren wurde eine Bayes-Benchmarking-Analyse mit 57 Studien<sup>1</sup> durchgeführt, in welchen die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie, PEG-IFNa/RBV allein oder in Kombination mit TVR oder BOC, bei Patienten mit HCV-Genotyp 1, 2, 3 oder 4 untersucht wird.

Ein Großteil der hier eingeschlossenen Studien waren RCT. Um den formalen und inhaltlichen Anforderungen gerecht zu werden, wurden außerdem post-hoc Analysen durchgeführt.

---

<sup>1</sup> Zwar wurden durch die Literaturrecherche im Bayes-Benchmarking Bericht 57 Studien identifiziert und eingeschlossen, die Analyse wurde jedoch mit 56 Studien durchgeführt, da in einer der Publikationen keine Ergebnisse zur SVR<sub>24</sub> dargestellt wurden.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Zur Identifikation von Studien, die zur Beantwortung der jeweiligen Fragestellung geeignet sind, wurden folgende Einschlusskriterien definiert. Das Nicht-Erfüllen eines Einschlusskriteriums entspricht dabei einem Ausschlusskriterium für die jeweilige Fragestellung.

**Intervention**

- 60 mg DCV (=BMS-790052) in Kombination mit 400 mg SOF (mit oder ohne RBV) oder
- 60 mg DCV (=BMS-790052) in Kombination mit PEG-IFNa und RBV

RBV und PEG-IFNa sollten in jeweils zugelassener Dosierung gegeben werden.

**Population**

Erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion:

- Behandlung mit DCV (=BMS-790052) in Kombination mit SOF mit oder ohne RBV bei:
  - HCV-Genotyp 1- oder 4-infizierten Therapie-naiven Patienten oder
  - HCV-Genotyp 1- oder 4-infizierten Therapieversagern oder
  - HCV-Genotyp 2-infizierten Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose oder
  - HCV-Genotyp 3-infizierten Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhoseoder
- Behandlung mit DCV (=BMS-790052) in Kombination mit SOF und RBV bei:
  - HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Therapieversagenoder
- Behandlung mit DCV (=BMS-790052) in Kombination mit PEG-IFNa und RBV bei HCV-Genotyp 4-infizierten Patienten

**Vergleichstherapie**

Für HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten (Therapie-naive Patienten oder Patienten nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFNa/RBV):

- Triple-Therapie mit BOC oder TVR in Kombination mit PEG-IFNa und RBV

Für HCV-Genotyp 2-, 3- und 4-infizierte Patienten:

- Duale Therapie mit PEG-IFNa und RBV

Für HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten nach Versagen einer PI-basierten Triple-Therapie:

- "Abwartendes Beobachten"

### ***Studientyp***

RCT

### ***Publikationstyp***

Es sind Vollpublikationen, Studienberichte oder Ergebnisse auf Registereinträgen verfügbar (vereinbar mit dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement), die über die bereits vorliegenden Informationen hinausgehen.

### ***Studiendauer***

Es wird keine Einschränkung in Bezug auf die Studiendauer vorgenommen. Hinsichtlich der Behandlungsdauer wird die in den laut Fachinformation empfohlenen Mindestbehandlungsdauern der jeweiligen Therapiesituationen und den in den Leitlinien empfohlenen Zeitpunkten zur Erfassung und Bewertung des primären Endpunktes berücksichtigt (European Medicines Agency (EMA), 2011).

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

Die hier eingeschlossenen Studien wurden anhand CONSORT- bzw. Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Kriterien beschrieben. Das Verzerrungspotenzial wurde gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F jeweils auf Studien- und Endpunktebene bewertet. Dabei wurde eine zusammenfassende Bewertung nur für RCT durchgeführt.

Sofern möglich, wurden Meta-Analysen zur Synthese von Ergebnissen durchgeführt.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Im Folgenden werden Ergebnisse getrennt nach Genotyp, Vorbehandlungsstatus und Zirrhose-Status dargestellt. Folgende Endpunkte wurden als relevant erachtet und in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Mortalität
- Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained virologic response, SVR) zu Woche 12 des Follow-up (SVR<sub>12</sub>)
- SVR zu Woche 24 des Follow-up (SVR<sub>24</sub>)
- Unerwünschte Ereignisse (UE):
  - Gesamtrate UE
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - Therapieabbrüche aufgrund UE

- UE von besonderem Interesse:
  - Hämatologische Ereignisse
  - Anämien und abnormale Hämoglobinwerte
  - Gastrointestinale Ereignisse
  - Infektionen
  - Hautausschläge
  - Psychiatrische Erkrankungen
  - Kardiale Erkrankungen
  - Fatigue
  - Übelkeit

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Anwendungsgebiete dargestellt, für die Daten vorliegen. In den direkt vergleichenden Studien AI444042 und AI444010 wurden je nach Art der Behandlung unterschiedliche Behandlungsdauern verwendet (DCV 24 Wochen, PEG-IFNa/RBV 24 bis 48 Wochen). Um einen Vergleich mit gleichen Behandlungsdauern durchführen zu können, wurden als Sensitivitätsanalyse zusätzlich jeweils beide Behandlungen nur bis Woche 24 beobachtet.

#### ***Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose mit HCV-Genotyp 1***

Für Patienten in diesem Anwendungsgebiet lagen Daten aus einer randomisierten Studie (AI444040) vor. Für dieses Dossier wird primär Gruppe G, zusätzlich auch die Gruppen A, C, E und H herangezogen, da alle Therapiesituationen zugelassen sind, für das Regime in Gruppe G jedoch erwartet wird, dass dies am häufigsten im klinischen Alltag eingesetzt wird. Folgende Therapiesituationen wurden in diesen Gruppen untersucht:

- Gruppe A: Therapie-naive HCV-Genotyp 1a- und 1b-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer; in diesen Gruppen wurde SOF 400 mg einmal täglich (quaque die; QD) zunächst 7 Tage lang allein verabreicht, anschließend wurde zusätzlich DCV 60 mg QD gegeben
- Gruppe C: Therapie-naive HCV-Genotyp 1a- und 1b-infizierte Patienten mit 12-wöchiger Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD
- Gruppe E: Therapie-naive HCV-Genotyp 1a- und 1b-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD/RBV
- Gruppe G: Therapie-naive HCV-Genotyp 1a- und 1b-infizierte Patienten mit einer 12-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD
- Gruppe H: Therapie-naive HCV-Genotyp 1a- und 1b-infizierte Patienten mit einer 12-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD/Sofosbuvir 400 mg QD/RBV

*Dauerhaftes virologisches Ansprechen*

Hinsichtlich virologischen Ansprechens, gemessen anhand der SVR<sub>12</sub> und SVR<sub>24</sub>, zeigt sich in Gruppe G ein 100%-iges Ansprechen zu Woche 12 des Follow-up. Die SVR<sub>24</sub>-Rate lag bei 95,1%. Für die zwei Patienten, die zu Woche 24 des Follow-up nicht ansprachen, lag zu diesem Zeitpunkt kein Messwert vor. Zu Woche 36 des Follow-up wiesen jedoch beide Patienten ein Ansprechen auf.

Es konnte außerdem in den Gruppen A, C und E ein 100%-iges Ansprechen zu Woche 12 des Follow-up beobachtet werden. Lediglich in Gruppe H wiesen zwei Patienten fehlende Werte zu Woche 12 des Follow-up auf und wurden entsprechend als Nonresponder gewertet. Zu Woche 24 des Follow-up liegen die Ansprechraten in den einzelnen Gruppen bei 93,3%, 100%, 100% und 92,7% (A, C, E und H). Auch hier lag ein fehlendes Ansprechen hauptsächlich an fehlenden Werten zu Woche 24 des Follow-up.

Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen kann somit über alle zulassungsrelevanten Therapiesituationen gezeigt werden.

Es wurde ein MAIC durchgeführt, in welchem nach relevanten Faktoren adjustiert wurde, um einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermöglichen. Relevante Faktoren waren dabei das Alter, der Body-Mass-Index (BMI), das Geschlecht, die Rasse, die HCV-Ribonukleinsäure (RNA)-Konzentration, die Thrombozytenzahl, Alaninaminotransferase (ALT), der Genotyp und der Fibroscore. Je nach Verfügbarkeit der Daten in den Publikationen und Anzahl Patienten in der Analyse konnte in den Analysen für alle oder für einige dieser Faktoren adjustiert werden.

Der MAIC mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, TVR/PEG-IFNa/RBV, zeigte bezüglich der SVR<sub>24</sub> statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von DCV/SOF bzw. DCV/SOF±RBV. Dazu wurde einerseits Gruppe G (DCV/SOF) der Studie AI444040 (Nach Gewichtung: DCV: 99,8%, TVR: 73,0%; Differenz [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,27 [0,24; 0,30], p=0,001; Odds Ratio (OR) [95%-KI]: 14,44 [1,97; 105,67], p=0,0086; Relatives Risiko (RR) [95%-KI]: 1,34 [1,25; 1,42], p<0,0001) und andererseits die gepoolte Population ACEGH (DCV/SOF±RBV) verwendet (Nach Gewichtung: DCV: 91,5%, TVR: 73,0%; Differenz [95%-KI]: 0,19 [0,09; 0,28], p<0,001; OR [95%-KI]: 3,77 [1,99; 7,12], p<0,0001; RR [95%-KI]: 1,25 [1,17; 1,34], p<0,0001). Auch für den Vergleich mit BOC/PEG-IFNa/RBV wurden statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von DCV/SOF (Gruppe G) bzw. DCV/SOF±RBV (Population ACEGH) hinsichtlich der SVR<sub>24</sub> gezeigt.

Es wurde eine Bayes-Benchmarking-Analyse durchgeführt, in der die SVR<sub>24</sub> einer hypothetischen Studie berechnet wurde. Überschreitet die SVR einer neuen Therapie die jeweilige Benchmark, kann von einer 95%-Überlegenheit über die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen werden. Die Populationen der HCV-Genotyp 1a- und 1b-infizierten Patienten wurden dabei separat betrachtet. Die SVR<sub>24</sub>-Rate bei HCV-Genotyp 1a-infizierten Patienten aus den Populationen ACE und GH liegt bei 96,0% und somit deutlich über den jeweiligen berechneten Benchmarks von 0,85 für den Vergleich gegen TVR/PEG-IFNa/RBV bzw. 0,83 für den Vergleich gegen BOC/PEG-IFNa/RBV. Die

SVR<sub>24</sub>-Rate bei HCV-Genotyp 1b-infizierten Patienten aus den Populationen ACE und GH (92,6%) liegt ebenfalls deutlich über den jeweiligen berechneten Benchmarks von 0,90 für den Vergleich gegen TVR/PEG-IFNa/RBV bzw. 0,88 für den Vergleich gegen BOC/PEG-IFNa/RBV. Dies zeigt die 95%-ige Überlegenheit einer Behandlung mit DCV/SOF±RBV gegenüber einer Behandlung mit der Triple-Therapie (TVR bzw. BOC in Kombination mit PEG-IFNa/RBV), und, damit einhergehend, auch gegenüber einer Behandlung mit der dualen Therapie, bei Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose mit HCV-Genotyp 1-Infektion.

Selbst die in den einzelnen Gruppen der Studie AI444040 beobachteten SVR<sub>24</sub>-Raten unter den HCV-Genotyp 1-infizierten Therapie-naiven Patienten liegen über der höchsten Benchmark für Therapie-naive Patienten mit HCV-Genotyp 1a bzw. 1b (0,90 für eine Studie mit 30 Patienten). Diese Ergebnisse sollten jedoch aufgrund der teilweise geringen Patientenzahlen in den Gruppen der Studie AI444040 mit Vorsicht interpretiert werden.

#### *Unerwünschte Ereignisse*

In Gruppe G trat bei insgesamt 92,7% der Patienten mindestens ein UE auf. In nur einem Patienten (2,4%) trat ein SUE auf. Kein Patient brach die 12-wöchige Behandlung aufgrund von UE ab und alle UE von besonderem Interesse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2). Die am häufigsten auftretenden UE waren psychiatrische Ereignisse (17,1%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (26,8%) und Fatigue (39,0%). Auffällig ist hier, dass in Gruppe H, in dem RBV zusätzlich gegeben wurde, Anämien bei 17,1% und abnormale Hämoglobinwerte bei 34,1% der Patienten auftraten, während in Gruppe G keine Anämien und lediglich bei zwei Patienten (4,9%) abnormale Hämoglobinwerte auftraten. Außerdem traten in Gruppe G keine hämatologischen Ereignisse oder anorektale Störungen auf.

In Gruppe H trat bei jeweils 92,7% der Patienten ein UE auf und nur ein Patient berichtete ein SUE. Kein Patient brach die 12-wöchige Behandlung aufgrund von UE ab. Alle UE von besonderem Interesse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2). Häufigste UE waren psychiatrische Ereignisse (34,1%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (34,1%) und Fatigue (36,6%). Hämatologische Ereignisse oder anorektale Störungen traten nicht auf.

Mindestens ein UE trat bei 86,7%, 92,9% bzw. 100% der Patienten in den Gruppen A, C und E auf. Für die gepoolte Population ACE entspricht dies einer UE-Rate von 93,2%. SUE traten in den Gruppen A, C und E bei 13,3%, 14,3% und 13,3% der Patienten auf. Für die gepoolte Population ACE entspricht dies einer Rate von 13,6%. Lediglich ein Patient aus Gruppe C brach die Therapie aufgrund von UE ab. Alle UE von besonderem Interesse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2). Bei 52,3% der Patienten aus Population ACE traten Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf, 43,2% berichteten Grad 1-2 Fatigue, 34,1% der Patienten hatten Grad 1-2 gastrointestinale Störungen und 29,5% der Patienten litten unter Grad 1-2 Übelkeit. Anämien, abnormale Hämoglobinwerte, hämatologische Ereignisse oder kardiale Ereignisse traten in Gruppe A nicht auf. In Gruppe C traten keine Anämien, hämatologischen Ereignisse, Hautausschläge, anorektalen Störungen oder kardialen Ereignisse auf. In Gruppe E traten keine hämatologischen Ereignisse oder anorektalen Störungen auf.

Insgesamt wurde in den Gruppen A, C, E, G und H lediglich bei einem Patienten (7,1%) aus Gruppe C ein Grad 3-4 UE von besonderem Interesse beobachtet. Todesfälle traten in Studie AI444040 nicht auf.

Im Vergleich zu TVR/PEG-IFNa/RBV wurde in Bezug auf Therapieabbrüche aufgrund von UE, Hautausschlag, Anämie, Fatigue, Diarrhö, Übelkeit und Schlaflosigkeit ein MAIC durchgeführt. Die Analyse zeigte dabei statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zugunsten von DCV/SOF für Therapieabbrüche aufgrund UE (anhand der Differenz), Hautausschlag, Anämie und Fatigue bzw. DCV/SOF±RBV für alle betrachteten UE. Die Ergebnisse des MAIC zum Vergleich von DCV/SOF±RBV sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Auch der Vergleich von DCV/SOF bzw. DCV/SOF±RBV mit BOC/PEG-IFNa/RBV zeigte unter Verwendung der Population ACEGH statistisch signifikante Vorteile von DCV/SOF±RBV hinsichtlich des Auftretens von Therapieabbrüchen aufgrund UE, Anämie, Fatigue, Übelkeit und Schlaflosigkeit. Verwendet man Gruppe G zum Vergleich gegen BOC/PEG-IFNa/RBV zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Aufgrund der geringen Patientenzahlen kann jedoch teilweise keine statistische Signifikanz gezeigt werden.

Tabelle 4-1: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus dem MAIC zwischen DCV/SOF (±RBV) und TVR/PEG-IFNa/RBV

<b>DCV/SOF (Gruppe G) vs. TVR/PEG-IFNa/RBV</b> Ereignisraten (in %) Effektschätzer	<b>DCV/SOF±RBV (Population ACEGH) vs. TVR/PEG-IFNa/RBV</b> Ereignisraten (in %) Effektschätzer
<b>Therapieabbrüche aufgrund UE:</b>	
0,0 vs. 14,5 Differenz [95%-KI]: -0,15 [-0,17; -0,12], p<0,001 OR [95%-KI]: 0,07 [0,00; 1,19], p=0,0658 RR [95%-KI]: 0,08 [0,01; 1,32], p=0,0783	0,5 vs. 14,5 Differenz [95%-KI]: -0,14 [-0,17; -0,12], p<0,001 OR [95%-KI]: 0,05 [0,01; 0,35], p=0,0027 RR [95%-KI]: 0,06 [0,01; 0,40], p=0,0039
<b>Hautausschlag:</b>	
0,5 vs. 37,1 Differenz [95%-KI]: -0,37 [-0,40; -0,33], p<0,001 OR [95%-KI]: 0,04 [0,01; 0,32], p=0,0020 RR [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,47], p=0,0064	15,4 vs. 37,1 Differenz [95%-KI]: -0,22 [-0,34; -0,09], p<0,001 OR [95%-KI]: 0,31 [0,19; 0,51], p<0,0001 RR [95%-KI]: 0,42 [0,27; 0,64], p<0,0001
<b>Anämie:</b>	
0,0 vs. 38,4 Differenz [95%-KI]: -0,38 [-0,42; -0,35], p<0,001 OR [95%-KI]: 0,02 [0,00; 0,32], p=0,0059 RR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,50], p=0,0141	2,6 vs. 38,4 Differenz [95%-KI]: -0,36 [-0,40; -0,32], p<0,001 OR [95%-KI]: 0,05 [0,02; 0,15], p<0,0001 RR [95%-KI]: 0,08 [0,03; 0,22], p<0,0001
<b>Fatigue:</b>	
1,5 vs. 63,8 Differenz [95%-KI]: -0,62 [-0,66; -0,59], p<0,001 OR [95%-KI]: 0,01 [0,00; 0,11], p<0,0001 RR [95%-KI]: 0,04 [0,01; 0,27], p=0,0010	36,9 vs. 63,8 Differenz [95%-KI]: -0,27 [-0,42; -0,12], p<0,001 OR [95%-KI]: 0,34 [0,23; 0,50], p<0,0001 RR [95%-KI]: 0,59 [0,46; 0,74], p<0,0001
<b>Diarrhö:</b>	
19,9 vs. 29,5 Differenz [95%-KI]: -0,10 [-0,41; 0,22], p=0,553 OR [95%-KI]: 0,60 [0,27; 1,32], p=0,2019 RR [95%-KI]: 0,68 [0,36; 1,27], p=0,2268	12,4 vs. 29,5 Differenz [95%-KI]: -0,17 [-0,30; -0,04], p=0,011 OR [95%-KI]: 0,36 [0,21; 0,62], p=0,0002 RR [95%-KI]: 0,44 [0,28; 0,71], p=0,0006
<b>Übelkeit:</b>	
53,7 vs. 45,3 Differenz [95%-KI]: 0,08 [-0,34; 0,51], p=0,698 OR [95%-KI]: 1,48 [0,78; 2,79], p=0,2304 RR [95%-KI]: 1,21 [0,91; 1,62], p=0,1884	26,0 vs. 45,3 Differenz [95%-KI]: -0,19 [-0,34; -0,04], p=0,012 OR [95%-KI]: 0,42 [0,28; 0,65], p=0,0001 RR [95%-KI]: 0,57 [0,42; 0,78], p=0,0004
<b>Schlaflosigkeit:</b>	
34,9 vs. 33,1 Differenz [95%-KI]: 0,02 [-0,47; 0,50], p=0,943 OR [95%-KI]: 1,09 [0,56; 2,11], p=0,8041 RR [95%-KI]: 1,06 [0,69; 1,63], p=0,8015	12,9 vs. 33,1 Differenz [95%-KI]: -0,20 [-0,31; -0,09], p<0,001 OR [95%-KI]: 0,30 [0,18; 0,52], p<0,0001 RR [95%-KI]: 0,39 [0,25; 0,63], p=0,0001
DCV: Daclatasvir; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir	

### ***Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose mit HCV-Genotyp 1***

Für Patienten in diesem Anwendungsgebiet lagen Daten aus einer randomisierten Studie (AI444040) vor. Für dieses Dossier wird primär Gruppe I, zusätzlich jedoch auch Gruppe J herangezogen, da alle Therapiesituationen zugelassen sind, für das Regime in Gruppe I jedoch erwartet wird, dass dies am häufigsten im klinischen Alltag eingesetzt werden wird. Folgende Therapiesituationen wurden in diesen Gruppen untersucht:

- Gruppe I: mit einer PI-basierten Triple-Therapie vorbehandelte HCV-Genotyp 1a- und -1b-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD
- Gruppe J: mit einer PI-basierten Triple-Therapie vorbehandelte HCV-Genotyp 1a- und -1b-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD/RBV

#### *Dauerhaftes virologisches Ansprechen*

Zu Woche 12 und auch zu Woche 24 des Follow-up wiesen 100% der Patienten aus Gruppe I eine SVR auf. Somit konnte von allen Patienten (Patienten mit Breakthrough, Nonresponse oder Relapse), die zuvor erfolglos mit einer Triple-Therapie behandelt wurden, eine SVR<sub>24</sub> erreicht werden. In Gruppe J lag die SVR<sub>12</sub> bei 95,0% und die SVR<sub>24</sub> erreichten alle Patienten (100%).

#### *Unerwünschte Ereignisse*

Insgesamt hatten 76,2% der Patienten aus Gruppe I mindestens ein UE. SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE traten bei keinem Patienten auf. Alle UE von besonderem Interesse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2). Das am häufigsten auftretende UE von besonderem Interesse war Fatigue (28,6%) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (14,3%). Andere UE von besonderem Interesse traten jeweils bei höchstens einem Patienten auf.

Bei zusätzlicher Gabe von RBV (Gruppe J) hatte jeder Patient mindestens ein UE. Bei 10,0% der Patienten traten SUE auf, allerdings brach kein Patient die Therapie aufgrund von UE ab. Die Rate von UE von besonderem Interesse war unter einer zusätzlichen Behandlung mit RBV deutlich höher als unter DCV/SOF ohne RBV. Jedoch traten keine UE von besonderem Interesse vom Grad 3-4 auf. Die häufigsten UE von besonderem Interesse in Gruppe J waren Anämien (15,0%), abnormale Hämoglobinwerte (30,0%), Hautausschläge (30,0%), psychiatrische Ereignisse (20,0%) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (25,0%).

Todesfälle traten in Studie AI444040 nicht auf.

Vor allem in Gruppe I ist das Sicherheitsprofil von DCV/SOF somit sehr vorteilhaft, lediglich eine zusätzliche Behandlung mit RBV führt zum zusätzlichen Auftreten von RBV-typischen UE.

### ***Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose mit HCV-Genotyp 2***

Für Patienten in diesem Anwendungsgebiet lagen Daten aus einer randomisierten Studie (AI444040) vor. Da für die Regime in den Gruppen D und F erwartet wird, dass diese am häufigsten im klinischen Alltag eingesetzt werden, werden primär Gruppen D und F als relevant betrachtet. Zusätzlich wird auch Gruppe B dargestellt, da auch diese Therapiesituation zugelassen ist. Folgende Therapiesituationen wurden in diesen Gruppen untersucht:

- Gruppe B: Therapie-naive HCV-Genotyp 2 und 3-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer; in diesen Gruppen wurde SOF 400 mg QD zunächst 7 Tage lang allein verabreicht, anschließend wurde zusätzlich DCV 60 mg QD gegeben
- Gruppe D: Therapie-naive HCV-Genotyp 2- und 3-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD
- Gruppe F: Therapie-naive HCV-Genotyp 2- und 3-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD/RBV

Zur Ergebnisdarstellung in der Zusammenfassung und Ableitung des Zusatznutzen werden HCV-Genotyp 2-infizierte Patienten separat betrachtet.

#### *Dauerhaftes virologisches Ansprechen*

In Gruppe D erreichten 87,5% der HCV-Genotyp 2-infizierten Patienten eine SVR<sub>12</sub> und 100% erreichten eine SVR<sub>24</sub>. In Gruppe F, in welcher zusätzlich RBV gegeben wurde, beträgt die SVR<sub>12</sub> 77,8%. Zu Woche 24 des Follow-up erreichten 88,9% der Patienten eine SVR.

Betrachtet man Gruppe B, in der die Patienten ein 7-tägiges Lead-in mit SOF erhielten, zeigten alle (100%) Patienten eine SVR<sub>12</sub> und eine SVR<sub>24</sub>.

Die SVR<sub>24</sub>-Benchmark bei der dualen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie beträgt 0,94 für eine Studie mit 25 Patienten. Population BDF enthält 26 Patienten mit HCV-Genotyp 2-Infektion und zeigt mit einer SVR<sub>24</sub> von 96,2%, dass eine Behandlung mit DCV/SOF±RBV einer Behandlung mit der dualen Therapie aus PEG-IFNa/RBV überlegen ist.

#### *Unerwünschte Ereignisse*

In den Gruppen D und F traten bei 100% bzw. 77,8% der HCV-Genotyp 2-infizierten Patienten mindesten ein UE auf. SUE traten bei 37,5% bzw. 22,2% auf. Lediglich ein Patient (11,1%) aus Gruppe F brach die Therapie aufgrund von UE ab. Insgesamt traten eher wenige UE von besonderem Interesse auf. In Gruppe D traten keine Anämien, abnormale Hämoglobinwerte, hämatologischen Ereignisse, Hautausschläge oder anorektale Störungen auf. In Gruppe F traten außerdem bei keinem Patienten hämatologische Ereignisse, Hautausschläge oder anorektale Störungen auf. Eine Anämie wurde bei nur einem Patienten (11,1%) aus Gruppe F (zusätzliche Behandlung mit RBV) beobachtet, welches mild (Grad 1-2) war. Am häufigsten traten unter den HCV-Genotyp 2-infizierten Patienten aus den

Gruppen D und F Infektionen und parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-2 (37,5% bzw. 22,2%), Fatigue vom Grad 1-2 (50,0% bzw. 11,1%), gastrointestinale Störungen vom Grad 1-2 (25,0% bzw. 33,3%) und Übelkeit vom Grad 1-2 (25,0% bzw. 33,3%) auf. Abgesehen von abnormalen Hämoglobinwerten bei einem Patienten in Gruppe F (11,1%) waren alle UE von besonderem Interesse von milder Ausprägung (Grad 1-2).

In Gruppe B hatten 88,9% der Patienten mindestens ein UE. Es wurden keine SUE oder Therapieabbrüche aufgrund von UE beobachtet. Auch traten hier keine Anämien, abnormale Hämoglobinwerte, hämatologische Ereignisse oder Hautausschläge auf. Am häufigsten traten psychiatrische Ereignisse (33,3%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (55,6%) und Fatigue (44,4%) auf. Alle UE von besonderem Interesse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2). Todesfälle traten in Studie AI444040 nicht auf.

### ***Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose mit HCV-Genotyp 3***

Für Patienten in diesem Anwendungsgebiet lagen Daten aus einer randomisierten Studie (AI444040) vor. Dazu wird primär die Gruppe D als relevant betrachtet, zusätzlich werden auch die Gruppen B und F dargestellt, da alle Therapiesituationen zugelassen sind, für das Regime in Gruppe D jedoch erwartet wird, dass dies am häufigsten im klinischen Alltag eingesetzt werden wird. Folgende Therapiesituationen wurden in diesen Gruppen untersucht:

- Gruppe B: Therapie-naive HCV-Genotyp 2- und 3-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer; in diesen Gruppen wurde SOF 400 mg QD zunächst 7 Tage lang allein verabreicht, anschließend wurde zusätzlich DCV 60 mg QD gegeben
- Gruppe D: Therapie-naive HCV-Genotyp 2- und 3-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD
- Gruppen F: Therapie-naive HCV-Genotyp 2- und 3-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD / RBV

Zur Ergebnisdarstellung in der Zusammenfassung und Ableitung des Zusatznutzen werden HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten separat betrachtet.

#### *Dauerhaftes virologisches Ansprechen*

In Gruppe D erreichten jeweils alle (100%) HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten die SVR<sub>12</sub> und die SVR<sub>24</sub>.

In Gruppe B, in welcher die Patienten ein 7-tägiges Lead-in mit SOF erhielten, lag die SVR<sub>12</sub> sowie die SVR<sub>24</sub> bei 71,4%. In Gruppe F, in welcher zusätzlich RBV gegeben wurde, lag die SVR<sub>12</sub> als auch die SVR<sub>24</sub> bei jeweils 100%.

Die 95%-Überlegenheits-Benchmark von 0,93 konnte hier unter den HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten aus Population BDF nicht erreicht werden. Hier gilt zu beachten, dass SVR-Raten von 100% lediglich in der Gruppe auftraten, in der die Patienten ein 7-tägiges Lead-in mit SOF erhielten, was nicht der primär relevanten Gruppe entspricht.

Es besteht also in den Gruppen DCV/SOF mit oder ohne RBV jeweils ein 100%-iges Ansprechen, was die Wirksamkeit von DCV/SOF±RBV zeigt.

#### *Unerwünschte Ereignisse*

In Gruppe D traten bei 83,3% der HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten UE auf. Es wurden keine SUE oder Therapieabbrüche aufgrund von UE beobachtet. Auch traten keine Anämien, abnormale Hämoglobinwerte, hämatologische Ereignisse, Hautausschläge oder anorektale Störungen auf. Am häufigsten traten psychiatrische Ereignisse (33,3%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (50,0%), Fatigue (33,3%), gastrointestinale Störungen (33,3%) und Übelkeit (33,3%) auf. Alle UE von besonderem Interesse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2).

Ein ähnliches Sicherheitsprofil kann in Gruppe B beobachtet werden. Insgesamt traten bei 57,1% der Patienten UE auf. Es wurden keine SUE oder Therapieabbrüche aufgrund von UE beobachtet. Auch traten keine Anämien, abnormale Hämoglobinwerte, hämatologische Ereignisse, psychiatrische Ereignisse, gastrointestinale Ereignisse, Übelkeit oder kardiale Ereignisse auf. Häufigstes UE von besonderem Interesse waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (28,6%). Es traten keine UE von besonderem Interesse vom Grad 3-4 auf.

In Gruppe F trat bei 80,0% der Patienten mindestens ein UE auf. SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE traten nicht auf. Ebenso wurden keine Anämien, hämatologischen Ereignisse, Hautausschläge, anorektalen Störungen oder kardialen Ereignisse beobachtet. Häufigste UE von besonderem Interesse waren abnormale Hämoglobinwerte (40,0%), psychiatrische Ereignisse (40,0%), gastrointestinale Störungen (40,0%) und Übelkeit (40,0%). Es traten keine UE von besonderem Interesse vom Grad 3-4 auf. Todesfälle traten in Studie AI444040 nicht auf.

Insgesamt zeigt sich somit für HCV-Genotyp 3-infizierte Patienten ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil unter DCV/SOF, auch bei zusätzlicher Gabe von RBV.

#### ***Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose mit HCV-Genotyp 4***

Für Patienten in diesem Anwendungsgebiet lag eine Studie vor (AI444042), in der Patienten entweder mit DCV/PEG-IFNa/RBV oder Placebo/PEG-IFNa/RBV behandelt wurden. Außerdem werden Ergebnisse aus einer Studie (AI444010), in der Patienten ebenso entweder mit DCV/PEG-IFNa/RBV oder Placebo/PEG-IFNa/RBV behandelt wurden, ergänzend dargestellt.

#### *Dauerhaftes virologisches Ansprechen*

In Studie AI444042 zeigte sich für die Endpunkte SVR<sub>12</sub> und SVR<sub>24</sub> ein zugunsten von DCV/PEG-IFNa/RBV statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo/PEG-IFNa/RBV. Während unter einer Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV 65,2% der Patienten ein SVR<sub>12</sub> erreichten, lag dieser Anteil bei den Placebo/PEG-IFNa/RBV-Patienten bei 39,5%. Das OR [95%-KI] liegt für die SVR<sub>12</sub> dabei bei 2,88 [1,27; 6,51] mit p=0,0114 und das RR [95%-KI] bei 1,65 [1,07; 2,54] mit p=0,0220; beide Effektmaße zeigen statistisch signifikante Ergebnisse. Zu Woche 24 des Follow-up werden diese Ergebnisse

bestätigt bzw. sogar bestärkt. So zeigten 78,3% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV- und 42,1% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe eine SVR<sub>24</sub>. Das OR [95%-KI] beträgt 4,95 [2,09; 11,71] mit p=0,0003 und ist wie auch das RR [95%-KI] mit 1,86 [1,25; 2,75] mit p=0,0020 statistisch signifikant zugunsten von DCV/PEG-IFNa/RBV.

Subgruppenanalysen wurden aufgrund der geringen Anzahl an Zirrhotikern in Studie AI444042 nur für die gesamte Studienpopulation durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse, stratifiziert nach Alter, zeigte einen statistischen Vorteil von DCV/PEG-IFNa/RBV in der Gruppe der <49-Jährigen (OR [95%-KI]: 0,30 [0,09; 0,96], p=0,0419; RR [95%-KI]: 0,43 [0,20; 0,95], p=0,0377).

In Studie AI444010 zeigten sich konsistente Ergebnisse unter den Respondern (DCV/PEG-IFNa/RBV: 100%; Placebo/PEG-IFNs/RBV: 50,0%) in Bezug auf die SVR.

#### *Unerwünschte Ereignisse*

Auch in dieser Patientenpopulation wurde die Sicherheit anhand mehrerer Endpunkte untersucht. Es konnte jedoch hinsichtlich keiner der hier eingeschlossenen Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen in den beiden Studien AI444042 oder AI444010 beobachtet werden. Dies gilt sowohl bei der Betrachtung der präspezifizierten Behandlungsdauer in den Studien AI444042 und AI444010, als auch bei der Betrachtung der gleichen Beobachtungsdauer für DCV/PEG-IFNa/RBV und Placebo/PEG-IFNa/RBV (24 Wochen). Die zusätzliche Gabe von DCV führte dementsprechend nicht zu einer Verschlechterung der Verträglichkeit.

#### **Therapie-naive Patienten mit Zirrhose mit HCV-Genotyp 4**

Für Patienten in diesem Anwendungsgebiet lag eine Studie vor (AI444042), in der Patienten entweder mit DCV/PEG-IFNa/RBV oder Placebo/PEG-IFNa/RBV behandelt wurden.

#### *Dauerhaftes virologisches Ansprechen*

In Studie AI444042 wurde für die SVR<sub>12</sub> und SVR<sub>24</sub> ein deutlicher numerischer Vorteil zugunsten von DCV/PEG-IFNa/RBV gezeigt. Die SVR lag in der DCV-Gruppe zu Woche 12 des Follow-up bei 77,8% und zu Woche 24 des Follow-up bei 66,7%. Unter der Behandlung mit Placebo/PEG-IFNa/RBV lag die SVR<sub>12</sub> und SVR<sub>24</sub> bei jeweils 25,0%. Für diese Unterschiede kann jedoch keine statistische Signifikanz gezeigt werden (OR [95%-KI]: SVR<sub>12</sub>: 10,50 [0,67; 165,11], p=0,0944; SVR<sub>24</sub>: 6,00 [0,42; 85,25], p=0,1857).

#### *Unerwünschte Ereignisse*

Auch hinsichtlich der UE konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen beobachtet werden. Dies gilt sowohl für die Betrachtung der präspezifizierten Behandlungsdauer in Studie AI444042 als auch für die Betrachtung der gleichen Beobachtungsdauer für DCV/PEG-IFNa/RBV und Placebo/PEG-IFNa/RBV (24 Wochen).

Es zeigt sich also auch bei zusätzlicher Gabe von DCV ein zu der alleinigen dualen Therapie, bestehend aus PEG-IFNa/RBV, äquivalentes Sicherheitsprofil.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Im vorliegenden Dossier wird die Wirksamkeit und Sicherheit anhand der Endpunkte SVR und UE betrachtet. Beide sind für die betroffenen Patienten von größter Bedeutung:

Das Erreichen einer SVR ist mit einem signifikant reduzierten Risiko für eine Progression der Erkrankung, Entwicklung einer Leberdekompensation und eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) verbunden (Singal et al., 2010a; Singal et al., 2010b; Pearlman und Traub, 2011; Maruoka et al., 2012; Aleman et al., 2013; Manns et al., 2013; Lee und Friedman, 2014). Es wurde zudem gezeigt, dass das Erreichen einer SVR nach antiviraler Therapie mit einer verminderten Fatigue und einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert ist (Arora et al., 2006; Kauf et al., 2012; Isaacs et al., 2013; Lee und Friedman, 2014). Darüber hinaus ist das Erreichen einer SVR mit der Reduktion der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und den damit verbundenen Kosten nach einer antiviralen Therapie assoziiert (Innes et al., 2011; Manos et al., 2013). Auch das Risiko das Virus auf andere Personen zu übertragen wird durch das Erreichen einer dauerhaften Virusfreiheit verhindert, wodurch die Zahl der neuen Infektionen gesenkt werden kann (Pearlman und Traub, 2011; Koh et al., 2013). Eine Vielzahl an Studien zeigt, dass das Erreichen einer SVR mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität assoziiert ist. Das Erreichen einer SVR kann demnach mit der Ausheilung der HCV-Infektion gleichgesetzt werden, da diese mit einer verminderten Mortalität und Morbidität sowie einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden ist. Auch der G-BA setzt die SVR mit Heilung gleich (G-BA, 2012a; G-BA, 2012b).

Die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PEG-IFNa/RBV mit oder ohne PI) geht mit einer Vielzahl an schwerwiegenden Nebenwirkungen einher, die die Lebensqualität der Patienten einschränken und einen negativen Einfluss auf die Arbeitsproduktivität, -fähigkeit und Therapie-Adhärenz haben, wodurch der Therapieerfolg und demnach eine Heilung der Erkrankung gefährdet werden kann (Manns et al., 2006; Brett Hauber et al., 2011).

Die nachfolgende Tabelle stellt zusammenfassend das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des aus den oben zusammengefassten Ergebnissen abgeleiteten Zusatznutzens dar, aufgegliedert nach Patientenpopulation und Endpunkt.

Tabelle 4-2: Übersicht über Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nach Population und Endpunkt

Population	Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
<b>HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten</b>			
Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose	SVR	Erheblicher Zusatznutzen	Hinweis
	Unerwünschte Ereignisse	Erheblicher Zusatznutzen	Hinweis
Therapie-naive Patienten mit Zirrhose	SVR	Kein Zusatznutzen	
	Unerwünschte Ereignisse	Kein Zusatznutzen	
Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose	SVR	Erheblicher Zusatznutzen	Anhaltspunkt
	Unerwünschte Ereignisse	Kein Schaden	Anhaltspunkt
Vorbehandelte Patienten mit Zirrhose	SVR	Kein Zusatznutzen	
	Unerwünschte Ereignisse	Kein Zusatznutzen	
<b>HCV-Genotyp 2-infizierte Patienten</b>			
Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose	SVR	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	Hinweis
	Unerwünschte Ereignisse	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	Anhaltspunkt
<b>HCV-Genotyp 3-infizierte Patienten</b>			
Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose	SVR	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	Anhaltspunkt
	Unerwünschte Ereignisse	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	Anhaltspunkt
Therapie-naive Patienten mit Zirrhose	SVR	Kein Zusatznutzen	
	Unerwünschte Ereignisse	Kein Zusatznutzen	
Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose	SVR	Kein Zusatznutzen	
	Unerwünschte Ereignisse	Kein Zusatznutzen	
Vorbehandelte Patienten mit Zirrhose	SVR	Kein Zusatznutzen	
	Unerwünschte Ereignisse	Kein Zusatznutzen	
<b>HCV-Genotyp 4-infizierte Patienten</b>			
Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose	SVR	Erheblicher Zusatznutzen <sup>a</sup>	Hinweis
	Unerwünschte Ereignisse	Kein Schaden <sup>a</sup>	Hinweis
Therapie-naive Patienten mit Zirrhose	SVR	Kein Zusatznutzen	
	Unerwünschte Ereignisse	Kein Schaden <sup>a</sup>	Hinweis
Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose	SVR	Kein Zusatznutzen	
	Unerwünschte Ereignisse	Kein Zusatznutzen	
Vorbehandelte Patienten mit Zirrhose	SVR	Kein Zusatznutzen	
	Unerwünschte Ereignisse	Kein Zusatznutzen	
<sup>a</sup> Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die duale Therapie mit DCV/SOF			

Fasst man Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für beide Endpunkte zusammen, ergeben sich die in der folgenden Tabelle dargestellten Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen:

Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten</b>	
Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Therapie-naive Patienten mit Zirrhose	Kein Zusatznutzen
Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
Vorbehandelte Patienten mit Zirrhose	Kein Zusatznutzen
<b>HCV-Genotyp 2-infizierte Patienten</b>	
Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<b>HCV-Genotyp 3-infizierte Patienten</b>	
Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Therapie-naive Patienten mit Zirrhose	Kein Zusatznutzen
Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose	Kein Zusatznutzen
Vorbehandelte Patienten mit Zirrhose	Kein Zusatznutzen
<b>HCV-Genotyp 4-infizierte Patienten</b>	
Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen <sup>a</sup>
Therapie-naive Patienten mit Zirrhose	Kein Zusatznutzen
Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose	Kein Zusatznutzen
Vorbehandelte Patienten mit Zirrhose	Kein Zusatznutzen
<sup>a</sup> Anhaltspunkt für nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für die duale Therapie mit DCV/SOF	

Insgesamt stellt DCV einen bedeutenden Meilenstein in der Therapie der chronischen HCV-Infektion dar, da erstmals für den bei weitem größten Teil der Patienten eine Behandlungsmöglichkeit besteht, die hervorragende Heilungsraten mit der Vermeidung der schweren Nebenwirkungen bisheriger Therapien verbindet.

## 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.*

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von DCV (BMS-790052) in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten. Laut Fachinformation wird eine Behandlung mit DCV bei einer chronischen Infektion mit den HCV-Genotypen 1, 2, 3 und 4 empfohlen.

Dabei sind, laut Fachinformation, die folgenden Patientengruppen in Abhängigkeit von HCV-Genotyp, Vorbehandlung und Zirrhose-Status zu berücksichtigen:

- HCV-Genotyp 1: Therapie-naive Patienten ohne bzw. mit Zirrhose
- HCV-Genotyp 1: Vorbehandelte Patienten ohne bzw. mit Zirrhose
- HCV-Genotyp 2: Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose
- HCV-Genotyp 3: Therapie-naive Patienten ohne bzw. mit Zirrhose
- HCV-Genotyp 3: Vorbehandelte Patienten ohne bzw. mit Zirrhose
- HCV-Genotyp 4: Therapie-naive Patienten ohne bzw. mit Zirrhose
- HCV-Genotyp 4: Vorbehandelte Patienten ohne bzw. mit Zirrhose

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms wurde DCV in Kombination mit SOF zur Behandlung der chronischen HCV-Genotyp 1-, 2- oder 3-Infektion in einer Phase-II-Studie untersucht. Ein umfassendes Phase-III-Programm (ALLY) für die Kombination DCV mit SOF konnte erst nach kommerzieller Verfügbarkeit von SOF erfolgen, da der Hersteller

die Substanz für Studienzwecke nicht vorab zur Verfügung stellte. Erste Ergebnisse der Phase-III-Studien werden im vierten Quartal 2014 erwartet. Nach Gesprächen mit Zulassungsbehörden wurde auf Basis der Phase-II-Studiendaten die Zulassung von DCV in Kombination mit SOF beantragt. Die europäische Zulassungsbehörde hat in Anerkennung des hohen Bedarfs an wirksamen Therapieoptionen die Zulassung in einem beschleunigten Verfahren bearbeitet und die EU Kommission die Zulassung erteilt. Gleichzeitig wurde die Zulassung von DCV in Kombination mit PEG-IFNa/RBV bei Patienten mit HCV-Genotyp 4-Infektion auf Basis einer Phase-II- und einer Phase-III-Studie erteilt.

### **Patientenpopulation**

DCV ist für vorbehandelte und Therapie-naive Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2 (nur Therapie-naive), 3 und 4 indiziert.

Der Zulassungsumfang von DCV wird in den Abschnitten 4.1, 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation beschrieben. Die Zulassung umfasst Therapie-naive und vorbehandelte Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1, 3 und 4, mit oder ohne kompensierter Zirrhose sowie Therapie-naive Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 2. HCV-Genotypen 5 und 6 sind nicht Teil der Zulassung. Da somit keine Daten für Patienten mit HCV-Genotyp 5- oder 6-Infektion vorliegen, wird sich im Folgenden auf die Patientenpopulationen beschränkt für die Daten vorliegen.

### **Intervention**

DCV wird als Tablette in einer Standarddosis von 60 mg einmal täglich verabreicht. Bei gleichzeitiger Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren sollte die DCV-Dosis auf 30 mg reduziert, bei gleichzeitiger Behandlung mit moderaten Induktoren von CYP3A4 sollte die DCV-Dosis auf 90 mg einmal täglich erhöht werden. Bei der Behandlung von Patienten mit HCV-Genotyp 1- oder 4-Infektion ist DCV in Kombination mit 400 mg Sofosbuvir einmal täglich über eine Dauer von 12 und 24 Wochen zugelassen. Bei der Therapie von bereits vorbehandelten Patienten kann eine 24-wöchige Behandlung in Erwägung gezogen werden. Zirrhose Patienten mit HCV-Genotyp 1- oder 4-Infektion sollten für 24 Wochen behandelt werden, allerdings kann bei Therapie-naiven Patienten mit positiven prognostischen Faktoren eine Verkürzung auf 12 Wochen in Erwägung gezogen werden. Bei Vorliegen einer fortgeschrittenen Lebererkrankung oder anderen negativen Prognosefaktoren kann eine zusätzliche Gabe von RBV erwogen werden. Für die Behandlung von HCV-Genotyp 4-infizierten Patienten wird neben der IFN-freien Therapie mit DCV und SOF auch die IFN-basierte Therapie mit DCV für 24 Wochen und PEG-IFNa/RBV für 24 oder 48 Wochen empfohlen. Eine Monotherapie mit DCV ist nicht zugelassen.

Für die Behandlung von Patienten mit einer chronischen HCV-Genotyp 3-Infektion, mit kompensierter Zirrhose und/oder einer Vorbehandlung, wird DCV und SOF zusammen mit RBV über eine Dauer von 24 Wochen empfohlen. Für die Therapie von HCV-Genotyp 3-infizierten, Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose, sowie Patienten mit HCV-Genotyp 2-Infektion werden keine Dosierungsempfehlungen gegeben. Die Dauer und Dosierung der Therapie liegt im Ermessen des behandelnden Arztes. In der für die Zulassung

eingereichten klinischen Studie wurde DCV bei HCV-Genotyp 2- und 3-infizierten Patienten in Kombination mit SOF (mit oder ohne RBV) über eine Dauer von 24 Wochen gegeben.

### **Vergleichstherapie**

Als zweckmäßige Vergleichstherapien wurden am 31.03.2014 vom G-BA folgende Therapien festgelegt:

- Für Genotyp 1 (Therapie-naive und -erfahrene Patienten) die duale Therapie (Kombination aus PEG-IFNa und RBV) oder die Triple-Therapie (Kombination aus einem PI [BOC oder TVR], PEG-IFNa und RBV). Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen.
- Für Genotyp 2-6 (Therapie-naive und -erfahrene Patienten) die duale Therapie mit PEG-IFNa und RBV.

Da die Zulassung von DCV entsprechend der Abschnitte 4.1, 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation Patienten mit HCV-Genotyp 1-, 2-, 3- und 4-Infektionen umfasst, sind im Weiteren nur die für diese Anwendungsgebiete festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien relevant.

Gegenüber der dualen Therapie mit PEG-IFNa/RBV, profitieren HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten signifikant von der Triple-Therapie (Sarrazin et al., 2010; Sarrazin et al., 2012). Zudem wurde der PI-basierten Triple-Therapie mit BOC und TVR vom G-BA gegenüber der dualen Therapie ein Zusatznutzen bestätigt (G-BA, 2012a; G-BA, 2012b). Auch in Hinblick auf die längere Behandlungsdauer der dualen Therapie im Vergleich zur PI-basierten Therapie und dem damit verbundenen verlängerten Auftreten von Nebenwirkungen ist der Einsatz der dualen Therapie bei Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion kaum vertretbar (Perry, 2012). Aus diesen Gründen wird für HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten die Triple-Therapie (Kombination aus einem PI, PEG-IFNa und RBV) gewählt. Zudem kann davon ausgegangen werden, dass bei der Therapie mit hochpotenten antiviralen Substanzen die Berücksichtigung von prädiktiven Faktoren keine große Bedeutung hat (Schneider und Sarrazin, 2014).

Für Patienten mit einem Versagen auf eine vorangegangene PI-basierte Triple-Therapie steht derzeit keine Standardtherapie zur Verfügung und eine Re-Therapie mit einer PI-basierten Triple-Therapie wird in diesen Patienten nicht empfohlen (Gonzalez-Moreno und Payeras-Cifre, 2013; Pfeiffer und Sarrazin, 2014). Da für diese Patientenpopulation aufgrund fehlender Daten bisher keine Therapieempfehlung gegeben werden kann, wird hier "abwartendes Beobachten" als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

### **Endpunkte**

Folgende patientenrelevanten Endpunkte werden für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant eingeschätzt:

- Mortalität

- Morbidität:
  - SVR
- Unerwünschte Ereignisse:
  - Gesamtrate UE
  - SUE
  - Therapieabbrüche aufgrund UE
  - UE von besonderem Interesse:
    - Hämatologische Ereignisse
    - Anämien und abnormale Hämoglobinwerte
    - Gastrointestinale Ereignisse
    - Infektionen
    - Hautausschläge
    - Psychiatrische Erkrankungen
    - Kardiale Erkrankungen
    - Fatigue
    - Übelkeit

Die Begründung für die Wahl der patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

### **Studientypen**

Primär wird zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens auf RCT zurückgegriffen, da diese mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Sollten zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung keine RCT vorliegen, wird auf Studien niedrigerer Evidenzstufe zurückgegriffen.

#### **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.*

Gemäß der in Abschnitt 4.2.1 definierten Kriterien wird nach Studien gesucht, welche die folgenden Kriterien erfüllen.

Tabelle 4-4: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von DCV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

	<b>Einschlusskriterien (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>
<b>Population</b>	<p>Erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandlung mit DCV (=BMS-790052) in Kombination mit SOF mit oder ohne RBV bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>- HCV-Genotyp 1- oder 4-infizierten Therapie-naiven Patienten <i>oder</i></li> <li>- HCV-Genotyp 1- oder 4-infizierten Therapieversagern <i>oder</i></li> <li>- HCV-Genotyp 2-infizierten Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose <i>oder</i></li> <li>- HCV-Genotyp 3-infizierten Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose</li> </ul> </li> <li><i>oder</i></li> <li>- Behandlung mit DCV (=BMS-790052) in Kombination mit SOF und RBV bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>- HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Therapieversagen</li> </ul> </li> <li><i>oder</i></li> <li>- Behandlung mit DCV (=BMS-790052) in Kombination mit PEG-IFNa und RBV bei HCV-Genotyp 4-infizierten Patienten</li> </ul>
<b>Intervention</b>	<p>60 mg DCV (=BMS-790052) in Kombination mit 400 mg SOF (mit oder ohne RBV) <i>oder</i></p> <p>60 mg DCV (=BMS-790052) in Kombination mit PEG-IFNa und RBV</p> <p>RBV und PEG-IFNa sollten in jeweils zugelassener Dosierung gegeben werden</p>
<b>Vergleichstherapie</b>	<p>Für HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten (Therapie-naive Patienten <i>oder</i> Patienten nach Versagen einer nicht PI-basierten Behandlung):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Triple-Therapie mit BOC <i>oder</i> TVR in Kombination mit PEG-IFNa und RBV</li> </ul> <p>Für HCV-Genotyp 3 und 4-infizierte Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Duale Therapie mit PEG-IFNa und RBV</li> </ul> <p>Für HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten nach Versagen einer PI-basierten Triple-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- "Abwartendes Beobachten"</li> </ul>
<b>Endpunkte</b>	<p>Mortalität</p> <p>SVR</p> <p>UE</p>
<b>Studientyp</b>	RCT <sup>a</sup>

	<b>Einschlusskriterien (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>
<b>Publikationstyp</b>	Vollpublikation, Studienbericht oder Ergebnisse auf Registereinträgen verfügbar (vereinbar mit CONSORT Statement), die über die bereits vorliegenden Informationen hinausgehen.
<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung
<sup>a</sup> Sollten zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung keine RCT vorliegen, wird auf Studien niedrigerer Evidenzstufe zurückgegriffen. BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; HCV: Hepatitis C-Virus; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PI: Proteaseinhibitor; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir	

## Population

Das Einschlusskriterium der Population ergibt sich direkt aus der Zulassungspopulation gemäß Fachinformation, Abschnitte 4.1, 4.2, 4.4 und 5.1 (Bristol-Myers Squibb, 2014a).

Konkret werden folgende Anwendungsgebiete als zugelassen betrachtet (Bristol-Myers Squibb, 2014a):

- Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion:
  - Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose
  - Therapie-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose
  - Vorbehandelte Patienten (einschließlich PI-vorbehandelte) ohne Zirrhose
  - Vorbehandelte Patienten (einschließlich PI-vorbehandelte) mit kompensierter Zirrhose
- Patienten mit HCV-Genotyp 2-Infektion:
  - Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose
- Patienten mit HCV-Genotyp 3-Infektion:
  - Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose
  - Therapie-naive Patienten mit Zirrhose
  - Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose
  - Vorbehandelte Patienten mit Zirrhose
- Patienten mit HCV-Genotyp 4-Infektion:
  - Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose
  - Therapie-naive Patienten mit Zirrhose
  - Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose
  - Vorbehandelte Patienten mit Zirrhose

## Intervention

Die Intervention ergibt sich aus der in mehreren klinischen Studien untersuchten und in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 empfohlenen bzw. in 5.1 beschriebenen Dosierung von DCV und den entsprechenden Kombinationspartnern.

## Vergleichstherapie

Das Kriterium der Vergleichstherapie ergibt sich aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 31.03.2014. Dabei wurden für die hier relevanten zugelassenen Behandlungssituationen, abhängig vom Behandlungsstatus und Genotypen, folgende Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- Für Genotyp 1 (Therapie-naive und -erfahrene Patienten) die duale Therapie (Kombination aus PEG-IFNa und RBV) oder die Triple-Therapie (Kombination aus einem PI [BOC oder TVR], PEG-IFNa und RBV). Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen.
- Für Genotyp 2-6 (Therapie-naive und -erfahrene Patienten) die duale Therapie mit PEG-IFNa und RBV.

Bei einer HCV-Genotyp 1-Infektion ist DCV für die Behandlung sowohl von Therapie-naiven als auch von vorbehandelten Patienten zugelassen. Letzteres beinhaltet zum einen Patienten, die mit einer nicht PI-basierten Therapie behandelt wurden und zum anderen Patienten die mit einer PI-basierten Therapie behandelt wurden. Je nach Art der vorherigen Therapie ist die Sinnhaftigkeit einer Triple-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie abzuwägen. So ist eine Therapie mit PEG-IFNa/RBV plus TVR oder BOC nur für Patienten, die auf eine vorangegangene duale Therapie mit PEG-IFNa/RBV versagt haben, sinnvoll. Für Patienten, die bereits mit einer PI-basierten Therapie erfolglos behandelt wurden, stellt die erneute Behandlung mit einer solchen Triple-Therapie allerdings keine sinnvolle Option dar (Pfeiffer und Sarrazin, 2014; Sarrazin et al., 2014). Da ein Versagen auf einen PI häufig mit einer Resistenzbildung einhergeht und zwischen allen NS3 (Nicht-Strukturprotein 3)-PI Kreuzresistenzen vorliegen können, ist bei diesen Patienten eine erneute Therapie mit einem PI nicht zu empfehlen. Entsprechende Studien wurden bislang aufgrund dieser grundsätzlichen Erwägungen auch nicht durchgeführt (Sarrazin et al., 2014).

Für Patienten, die mit einer PI-basierten Therapie vorbehandelt wurden, wird hier somit folgende zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen:

- Genotyp 1 (vorheriges Versagen auf PI-basierte Triple-Therapie): abwartendes Beobachten

Gegenüber der dualen Therapie mit PEG-IFNa/RBV, profitieren HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten signifikant von der Triple-Therapie (Sarrazin et al., 2010; Sarrazin et al., 2012). Zudem wurde der PI-basierten Triple-Therapie mit BOC und TVR vom G-BA gegenüber der dualen Therapie ein Zusatznutzen bestätigt (G-BA, 2012a; G-BA, 2012b). Auch in Hinblick auf die längere Behandlungsdauer der dualen Therapie im Vergleich zur PI-basierten Therapie

und dem damit verbundenen verlängerten Auftreten von Nebenwirkungen ist der Einsatz der dualen Therapie bei Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion kaum vertretbar (Perry, 2012). Aus diesen Gründen wird für HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten die Triple-Therapie (Kombination aus einem PI, PEG-IFNa und RBV) gewählt. Zudem kann davon ausgegangen werden, dass bei der Therapie mit hochpotenten antiviralen Substanzen die Berücksichtigung von prädiktiven Faktoren keine große Bedeutung hat (Schneider und Sarrazin, 2014).

### **Endpunkte**

Das Kriterium der Endpunkte ergibt sich aus den in Leitlinien empfohlenen und in der Indikation der chronischen HCV-Infektion etablierten sowie validierten patientenrelevanten Endpunkten.

### **Studientyp**

Das Kriterium des Studientyps ergibt sich aus der Tatsache, dass RCT, aufgrund der geringen Ergebnisunsicherheit, mit der sie behaftet sind, am besten zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens eines Arzneimittels geeignet sind. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung keine Ergebnisse aus RCT verfügbar sind, weswegen in diesem Fall auf Ergebnisse aus Studien niedrigerer Evidenzstufe zurückgegriffen werden muss.

### **Studiendauer**

In Bezug auf die Studiendauer wird keine Einschränkung vorgenommen, solange die Behandlungsdauer der in der Fachinformation empfohlenen Mindestbehandlungsdauer der jeweiligen Therapiesituationen und den in den Leitlinien empfohlenen Zeitpunkten zur Erfassung und Bewertung des primären Endpunktes SVR<sub>24</sub> entsprechen (European Medicines Agency (EMA), 2011; European Association for the Study of the Liver, 2014).

### **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 4.3.1.3, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliographische Literaturrecherche für DCV wurde am 02.07.2014 über die Plattform OVID in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt.

Für jede Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und angewendet. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Es erfolgte keine Einschränkung der Suchen hinsichtlich des Studientyps, der Sprache oder des Jahres der Veröffentlichung. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wird in Abschnitt 4.3.1.1.2 präsentiert.

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

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

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

Die Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit DCV erfolgte am 03.07.2014 in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), sowie Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) nach den entsprechenden Vorgaben der Portale. Die individuellen Suchstrategien und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dargestellt.

#### 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 über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten Publikationen wurden unter Berücksichtigung der unter Abschnitt 4.2.2 definierten Selektionskriterien begutachtet. Die Selektion erfolgte durch zwei unabhängige Personen auf Basis aller verfügbaren Informationen aus Titel und Abstract bzw. aus dem Studienregistereintrag und eventuell darin berichteten Resultaten. Potentiell relevante Studien wurden anhand der Volltexte selektiert. Ausgeschlossene Publikationen wurden mit Angabe des Ausschlussgrundes gelistet. Im Fall von abweichenden Meinungen während des Selektionsprozesses wurden diese diskutiert und im Konsens gelöst. Den Selektionskriterien entsprechende Studien, die nicht den bereits bekannten Studien des pharmazeutischen Unternehmers entsprachen, wurden dem Studienpool hinzugefügt.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor,

wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen relevanten Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Dabei erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials entsprechend der Vorgaben der Dossiervorlage. Basis der Bewertung sind Informationen aus klinischen Studienberichten, Volltextpublikationen oder aus Registereinträgen der jeweiligen klinischen Studien.

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials**

Sowohl allgemeine (Studienbezogene) als auch endpunktspezifische Aspekte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 18. April 2013 werden dabei folgende Aspekte bewertet:

#### ***Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:***

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

***Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:***

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

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt ausschließlich für RCT.

Sollten zu bestimmten Studien keine vollständigen Studienberichte bzw. Studienprotokolle vorliegen, werden der Bewertung des Verzerrungspotenzials folgende Überlegungen zugrunde gelegt:

- Bei einem verblindeten Studiendesign kann von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste sowie einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden, da eine Verblindung andernfalls nicht sinnvoll wäre. Ebenso kann bei Vorliegen eines prospektiven und kontrollierten Designs davon ausgegangen werden, dass, sofern entweder die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz oder die Verdeckung der Gruppenzuteilung berichtet wurden, auch von der Einhaltung des jeweils anderen Aspekts ausgegangen werden kann.

- Generell ist die Einschätzung einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung bei Publikationen nur schwer möglich, da das Studienprotokoll nur selten vorliegt. Ein vollständiges Berichten aller in der Studie präspezifizierten Endpunkte und deren Ergebnisse ist im Rahmen der Erstellung einer Publikation jedoch kaum möglich, was jedoch nicht als ergebnisgesteuerte Berichterstattung zu werten ist. Somit führt, sofern keine Faktoren deutlich dagegen sprechen, das Nichtvorliegen eines Studienprotokolls nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Außerdem wird generell folgende Überlegung berücksichtigt:

- Eine fehlende Verblindung hat auf Studienebene keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da dies Endpunkt-spezifisch untersucht werden sollte. So kann eine fehlende Verblindung zwar bei der Erfassung der UE einen Einfluss haben, bei Endpunkten, die mittels einer Labormessung erhoben werden, kann jedoch davon ausgegangen werden, dass eine Verzerrung unwahrscheinlich ist.

#### 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 4.3.1.3, 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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Im vorliegenden Dossier werden die in die Nutzenbewertung einfließenden Studien anhand von Design-Aspekten (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Interventionen, primäres Zielkriterium und relevante sekundäre Zielkriterien) beschrieben. Die Beschreibung der Design-Aspekte deckte für RCT die im CONSORT-Statement angegebenen Items 2b bis 14 ab. Darüber hinaus wurde der

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

Patientenfluss in den Einzelstudien mithilfe der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Studien, die keine RCT sind, wurden mithilfe des TREND-Statement beschrieben.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

Für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie wird die Patientenpopulation anhand demografischer sowie krankheitsassoziierter Charakteristika genau beschrieben. Die demografischen Charakteristika umfassen dabei Alter, Geschlecht und Rasse. Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden die HCV-RNA-Konzentration zu Baseline (stetig und kategorial) sowie weitere relevante Krankheitscharakteristika dargestellt. Außerdem werden die Studienabbrecher inklusive der Gründe für den Abbruch detailliert dargestellt.

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens werden patientenrelevante und validierte Endpunkte herangezogen. Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Mortalität
- Morbidität:
  - SVR
- Unerwünschte Ereignisse:
  - Gesamtrate UE
  - SUE
  - Therapieabbrüche aufgrund UE

- UE von besonderem Interesse:
  - Hämatologische Ereignisse
  - Anämien und abnormale Hämoglobinwerte
  - Gastrointestinale Ereignisse
  - Infektionen
  - Hautausschläge
  - Psychiatrische Erkrankungen
  - Kardiale Erkrankungen
  - Fatigue
  - Übelkeit

Für binäre Variablen wird das OR, das RR sowie die Absolute Risikoreduktion (ARR) berechnet. Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz (MWD) berechnet. Die standardisierte MWD wird zur Bewertung der klinischen Relevanz für quantitative Endpunkte herangezogen und dann dargestellt, wenn die Analyse der MWD einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zeigt.

Die Interpretation der Ergebnisse wird basierend auf dem OR und dem RR durchgeführt, allerdings werden Inkonsistenzen zwischen den Effektschätzern im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse diskutiert. Falls nicht anders angegeben werden Effektschätzer, KI, p-Werte und Heterogenitätstests mittels der Software RevMan Version 5 berechnet (Deeks et al., 2010). Bei signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungen wird bei kontinuierlichen Variablen zusätzlich zur Abschätzung der klinischen Relevanz des Unterschieds, die standardisierte MWD mittels Hedges' g berechnet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013).

Die Patientenrelevanz und Validität der eingeschlossenen Endpunkte wird im Folgenden begründet.

### **Mortalität**

Die Gesamtmortalität ist als solches per definitionem patientenrelevant.

### **Morbidität**

#### ***Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)***

Die Elimination des Virus und, damit verbunden, die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion ist das Ziel der Therapie einer chronischen HCV-Infektion (Sarrazin et al., 2010). Hierbei wird das Erreichen einer SVR angestrebt, definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA entweder 12 Wochen (SVR<sub>12</sub>) oder 24 Wochen (SVR<sub>24</sub>) nach Beendigung der Therapie. In Langzeitstudien bis zu 7 Jahren mit PEG-IFNa und RBV konnte gezeigt werden, dass eine SVR bei 99% der Patienten dauerhaft anhält (Giannini et al., 2010; Swain et al., 2010) und daher mit einer Heilung des Patienten gleichzusetzen ist (Giannini et al., 2010;

Pearlman und Traub, 2011). Ähnlich wie nach einer dualen Therapie mit PEG-IFNa und RBV, bleibt auch nach einer Triple-Therapie mit einer direkt antiviral wirkenden Substanz (direct acting antiviral, DAA) die SVR dauerhaft bestehen (Rutter et al., 2013). Patienten, die eine SVR erreichen, haben ein signifikant reduziertes Risiko für eine Progression der Erkrankung, Entwicklung einer Leberdekomensation und eines HCC (Singal et al., 2010a; Singal et al., 2010b; Pearlman und Traub, 2011; Maruoka et al., 2012; Aleman et al., 2013; Manns et al., 2013; Lee und Friedman, 2014). Bei Patienten, die bereits eine fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose entwickelt haben, verbleibt trotz des Erreichens einer SVR ein geringes Risiko für die Entwicklung eines HCC (Lee und Friedman, 2014). Diese Patienten sollten daher noch für weitere 6 bis 12 Monate beobachtet werden (Morgan et al., 2010; Aleman et al., 2013; Bertolini et al., 2013; Koh et al., 2013).

Eine Vielzahl an Studien zeigt, dass das Erreichen einer SVR mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität korreliert. In diesen Studien, mit Nachbeobachtungszeiten von bis zu 15 Jahren, war in Patienten die nach antiviraler Therapie eine SVR erreichten die Gesamtmortalitätsrate signifikant reduziert im Vergleich zu Patienten ohne SVR (Backus et al., 2011; Maruoka et al., 2012; van der Meer et al., 2012; Singal et al., 2013). In einer Langzeitstudie blieben erfolgreich behandelten HCV-infizierten Patient mit einer maximalen Nachbeobachtungszeit von bis zu 20 Jahren HCV-RNA negativ und die Überlebensrate lag bei 99%. (Morisco et al., 2013). Der Zusammenhang zwischen dem Erreichen einer SVR und reduzierter Mortalität ist zudem unabhängig vom Fibrose-Status (Morgan et al., 2010; Singal et al., 2010a; van der Meer et al., 2012).

Eine chronische HCV-Infektion geht oftmals mit einer Vielzahl an extrahepatischen Manifestationen sowie Abgeschlagenheits- und Müdigkeitszuständen (Fatigue) einher, die die Lebensqualität der Patienten nachhaltig beeinträchtigen können. Es wurde gezeigt, dass das Erreichen einer SVR nach antiviraler Therapie mit einer verminderten Fatigue und einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert ist (Arora et al., 2006; Kauf et al., 2012; Isaacs et al., 2013; Lee und Friedman, 2014). Metabolische Komplikationen, wie Insulinresistenz oder Typ 2 Diabetes mellitus sind häufige Begleit- oder Folgeerkrankungen einer chronischen HCV-Infektion (Younossi et al., 2013). Klinische Studien zeigen, dass das Erreichen einer SVR mit einem verringertem Diabetes-Risiko einhergeht (Pearlman und Traub, 2011). Zudem wurde gezeigt, dass die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und damit verbundene Kosten nach einer antiviralen Therapie durch das Erreichen einer SVR deutlich reduziert wird (Innes et al., 2011; Manos et al., 2013). Das Erreichen einer SVR ist darüber hinaus mit einem deutlich reduzierten Risiko verbunden, das Virus auf andere Personen zu übertragen (Pearlman und Traub, 2011; Koh et al., 2013), wodurch die Zahl der Neuinfektionen gesenkt werden kann.

Das Erreichen einer SVR kann mit einer Ausheilung der HCV-Infektion gleichgesetzt werden (Giannini et al., 2010; Alberti, 2011; Fujiwara et al., 2013; Schmidt et al., 2013; Lee und Friedman, 2014), da diese mit einer verminderten Mortalität und Morbidität, sowie einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden ist. Die SVR stellt demnach einen wesentlichen

klinischen Endpunkt für eine erfolgreiche Therapie dar, der bereits vom G-BA als patientenrelevant eingestuft wurde (G-BA, 2012a; G-BA, 2012b).

Für alle in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurde das Erreichen einer SVR als primärer Endpunkt gewählt. Bislang galt das Erreichen einer SVR 24 Wochen nach Therapieende als Standard für die Beurteilung des Behandlungserfolges. Durch die Zulassung antiviraler Therapien mit verringerter Therapiedauer, sowie der Entwicklung sensitiverer Nachweismethoden wird immer häufiger das Erreichen einer SVR 12 Wochen nach Therapieende als Endpunkt erhoben. Beide Endpunkte, SVR<sub>12</sub> und SVR<sub>24</sub>, werden sowohl von der amerikanischen als auch von der europäischen Zulassungsbehörde als primäre Endpunkte akzeptiert (European Medicines Agency (EMA), 2011; Food And Drug Administration, 2013). Auch die Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Leberstudien (EASL) definiert das Erreichen einer SVR als fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA 12 oder 24 Wochen nach Therapieende (European Association for the Study of the Liver, 2014). Eine Analyse von gepoolten Daten von über 13.000 Hepatitis C-Patienten die mit verschiedenen Therapieregimen behandelt wurden zeigte eine sehr hohe Korrelation zwischen SVR<sub>12</sub> und SVR<sub>24</sub>. Bei Patienten mit HCV-Genoty 1-Infektion und einer SVR<sub>12</sub> wurde mit 98%-iger Sicherheit auch eine SVR<sub>24</sub> erreicht (positiver prädiktiver Wert). Bei 99% der Patienten mit einer SVR<sub>24</sub> lag auch eine SVR<sub>12</sub> vor (negativer prädiktiven Wert). Eine ähnliche Korrelation wurde auch in Patienten mit anderen HCV-Genotypen festgestellt (Chen et al., 2013). In einer Studie mit über 500 Patienten, die mit einer dualen Therapie aus PEG-IFN und RBV behandelt wurden, war bei 99% der Patienten mit einer SVR<sub>24</sub> bereits 12 Wochen nach Behandlungsende keine HCV-RNA mehr nachweisbar (Martinot-Peignoux et al., 2010). Die hohe Konkordanz zwischen SVR<sub>12</sub> und SVR<sub>24</sub> konnte auch nach Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit RBV oder RBV und PEG-IFNa gezeigt werden (Gilead Sciences Inc., 2014).

Zusammenfassend lassen diese Daten den Schluss zu, dass das Erreichen einer SVR zu Woche 12 nach Therapieende ein prädiktiver Faktor für eine dauerhafte Virus-Eradikation ist und dass sowohl SVR<sub>12</sub> als auch SVR<sub>24</sub> geeignete Endpunkte sind, um die Wirksamkeit einer antiviralen Therapie zu untersuchen.

### **Unerwünschte Ereignisse**

Ergänzend zu den Wirksamkeitsendpunkten werden in der Nutzenbewertung auch UE betrachtet. UE sind per definitionem patientenrelevant. Patientenrelevante Endpunkte umfassen die Mortalität, die Gesamtrate UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE. Zusätzlich dazu werden sowohl krankheitsbedingte als auch die in den entsprechenden Fachinformationen als relevant genannten Therapie-assoziierten Ereignisse betrachtet. Alle diese UE können sich negativ auf die Therapietreue (Adhärenz) und damit auch auf den Erfolg der Behandlung auswirken (Manns et al., 2006; Brett Hauber et al., 2011) und sind demnach patientenrelevant. UE von besonderem Interesse sind im Folgenden dargestellt.

### ***Hämatologische Ereignisse (inklusive Anämien)***

Veränderungen des Blutbildes sind die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen einer HCV-Therapie. Panzytopenien (Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie) sind häufige Begleiterkrankungen in Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion. Die Neutropenie ist zudem eine häufige Nebenwirkung einer Therapie mit IFN und RBV, deren Auftreten durch den Zusatz von PI, insbesondere von BOC, verstärkt werden kann. Die Neutropenie wird durch die Behandlung mit IFN verursacht, so dass eine Reduzierung der IFN-Dosis erforderlich sein kann, wodurch der Therapieerfolg gefährdet wird (Kawamoto et al.). Eine der häufigsten Nebenwirkungen, die auf die Behandlung mit RBV zurückzuführen ist, ist die hämolytische Anämie (Roche Pharma AG, 2012; MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014b). Insbesondere die Anämie wird durch den Zusatz von BOC oder TVR zu PEG-IFNa und RBV deutlich verstärkt (Janssen-Cilag GmbH, 2013b; MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014a). Bei etwa 20-25% der Patienten muss aufgrund der Anämie und einem verringerten Hämoglobinwert die Dosis von RBV reduziert werden, wodurch die Wahrscheinlichkeit eine SVR zu erreichen deutlich vermindert ist (Poniachik J., 2006; Krishnan und Dixit, 2011). Hämatologische Ereignisse sind demnach patientenrelevant.

Da vor allem der Vermeidung der Anämie eine besondere Bedeutung zukommt, wird diese separat betrachtet. Um ein möglichst vollständiges Bild über Anämien und die dazugehörigen Laborwerte zu geben, werden, zusätzlich zum preferred term (PT) Anämie, abnormale Hämoglobinwerte betrachtet.

### ***Gastrointestinale Ereignisse***

Gastrointestinale Nebenwirkungen sind häufige Ereignisse bei einer Behandlung der chronischen HCV-Infektion. Diese Nebenwirkungen treten vor allem unter einer Therapie mit RBV und PEG-IFNa auf. Sehr häufige Nebenwirkungen dieser Therapie sind Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen und Oberbauchschmerzen (Roche Pharma AG, 2012; Roche Pharma AG, 2013; MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014b; MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014c). Mundtrockenheit und eine Verzerrung der Geschmackswahrnehmung (Dysgeusia) werden vor allem unter Therapie mit BOC berichtet (MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014a). Anorektale Nebenwirkungen wie analer Pruritus, rektale Blutungen oder Analfissuren werden besonders unter einer Behandlung mit TVR beobachtet (Janssen-Cilag GmbH, 2013b). Einige der hier genannten gastrointestinalen Ereignisse gehen oftmals mit einer Gewichtsabnahme einher, welche durch das zusätzliche Auftreten von Appetitlosigkeit noch verstärkt wird. In den vorliegenden Studien wurden gastrointestinale Ereignisse im Rahmen von „Special Search Categories“ als UE von Interesse untersucht und sind demnach patientenrelevant.

### ***Infektionen***

Die Behandlung mit PEG-IFNa und RBV geht mit einer erhöhten Infektionsanfälligkeit der Patienten einher. Rachenentzündung (Pharyngitis) und Virusinfektionen sind hier sehr häufige Nebenwirkungen, die vor allem auf PEG-IFNa zurückzuführen sind (MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014c). Zusätzlich zur HCV-Infektion auftretende Infektionen können mit einem intensiven Nebenwirkungsmanagement und damit einem erhöhten Risiko eines

Therapieabbruchs einhergehen, wodurch der Therapieerfolg gefährdet wird. Infektionen sind demnach patientenrelevant.

### ***Hautausschläge***

Hautreaktionen sind häufige extrahepatische Manifestationen in Patienten mit einer chronischer HCV-Infektion (Jadali, 2012). Zudem treten sehr häufig arzneimittelinduzierte Hautreaktionen während einer anti-HCV-Therapie auf. Dermatologische Nebenwirkungen wie Haarausfall, Dermatitis, Pruritus, trockene Haut und Hautausschläge treten häufig unter dualer Therapie mit PEG-IFN und RBV auf (Roche Pharma AG, 2012; Roche Pharma AG, 2013; MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014b; MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014c). Durch den Zusatz von TVR zu PEG-IFNa und RBV entwickeln etwa 50% der Patienten einen Hautausschlag. Es wurde über zwei Fälle einer toxischen epidermalen Nekrolyse berichtet, die in einem Fall tödlich ausging. Bei der Entwicklung von schweren Hautausschlägen wird dazu geraten die Therapie abzubrechen (Janssen-Cilag GmbH, 2013b; Janssen-Cilag GmbH, 2013a). Diese UE sind unangenehm und stigmatisierend und wirken sich demnach negativ auf die Therapietreue und damit auch auf den Erfolg der Behandlung aus. Hautausschläge sind demnach patientenrelevant.

### ***Psychiatrische Erkrankungen***

Psychiatrische Erkrankungen sind sehr häufige Komorbiditäten einer chronischen HCV-Infektion. Zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen, die im Zusammenhang mit einer HCV-Infektion auftreten gehören Depressionen, Angststörungen und leichte Hirnleistungsstörungen (Modabbernia et al., 2013). Die antivirale Therapie der chronischen HCV-Infektion kann diese Symptome verstärken oder neue psychiatrische Erkrankungen mit sich führen. Etwa 30-80% der Patienten sind von psychiatrischen Nebenwirkungen betroffen. Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen, wie vor allem Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuche, sind während einer Therapie mit PEG-IFNa und RBV beobachtet worden (Roche Pharma AG, 2012; Roche Pharma AG, 2013; MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014b; MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014c). Psychiatrische Nebenwirkungen können die Lebensqualität der Patienten stark einschränken. Zudem sind Depressionen häufige Gründe für den Abbruch einer Therapie (Gazdag et al., 2013), wodurch der Erfolg der antiviralen Behandlung gefährdet ist. Psychiatrische Ereignisse sind demnach patientenrelevant.

### ***Kardiale Erkrankungen***

Kardiovaskuläre Begleiterscheinungen sind mögliche extrahepatische Manifestationen einer chronischen HCV-Infektion (Negro, 2014). Therapie-assoziierte kardiale Nebenwirkungen, wie beschleunigter Puls (Tachykardien) oder Herzklopfen/-stolpern (Palpitationen), wurden im Verlauf einer PEG-IFNa-haltigen Therapie beobachtet. Patienten mit vorbestehenden kardialen Begleiterkrankungen sollten während einer PEG-IFNa-haltigen Therapie eng überwacht werden. Herzrhythmusstörungen können zu einem Abbruch der PEG-IFNa-haltigen Therapie führen (Roche Pharma AG, 2013; MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014c), wodurch der Behandlungserfolg der anti-HCV-Therapie gefährdet ist. In den

vorliegenden Studien wurden kardiale Ereignisse im Rahmen von „Special Search Categories“ als UE von Interesse untersucht und sind demnach patientenrelevant.

### ***Fatigue***

Abgeschlagenheits- und Müdigkeitszustände (Fatigue) sind sehr häufige Begleiterscheinungen einer chronischen Lebererkrankung. Diese Symptome sind belastend für die Patienten und haben einen negativen Einfluss auf deren Lebensqualität (Sarkar et al., 2012). Fatigue ist zudem die häufigste Nebenwirkung während einer IFN-haltigen Therapie (Roche Pharma AG, 2013; MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014c). Das Erreichen einer SVR ist mit dem Rückgang dieser Symptome verbunden. Das Auftreten von Fatigue kann zu einer vorzeitigen Beendigung der Therapie und schließlich Therapieversagen führen (Sarkar et al., 2012). Fatigue ist demnach patientenrelevant.

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>5</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

<sup>5</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>6</sup> 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.

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 Heterogenität<sup>7</sup> 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.*

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

Sind die Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (Bewertung auf der Heterogenität auf Basis des Heterogenitätstests oder  $I^2$ -Maß), erfolgt die quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse.

Die Meta-Analyse wird mit geeigneter Software, wie etwa Review Manager (RevMan, Version 5), durchgeführt. Sofern berichtet, werden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert. Falls vorhanden, werden adjustierte Werte gegenüber ‚rohen‘ Werten bevorzugt. Alle Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten (random effects model, REM); Modelle mit festen Effekten (fixed effect model, FEM) werden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse verwendet. Zur Interpretation der Resultate, basierend auf dem REM und dem FEM, werden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar sind, können diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert werden.

Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt in der Meta-Analyse anhand des OR und des RR zusammengefasst. Für kontinuierliche Variablen werden MWD berechnet.

Insbesondere für quantitative Parameter werden, falls notwendig, die Therapieeffekte zusätzlich hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz bewertet. Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wird neben der Betrachtung der Größe des Punktschätzers die Lage des Konfidenzintervalls in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen. Dieses Verfahren ist

---

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

äquivalent zum Testen verschobener Nullhypothesen, wenn man verlangt, dass das gesamte Konfidenzintervall auf der richtigen Seite der Irrelevanzgrenze liegt (Lange et al., 2010). Falls keine validierte Irrelevanzgrenze vorhanden ist, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges'  $g$ ) und die Lage des Konfidenzintervalls bezogen auf die Irrelevanzgrenze 0,2 betrachtet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013).

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgt mit Hilfe eines Forest-Plots, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie – im Fall hinreichender Homogenität – ein zusammenfassender Effektschätzer) mit dem entsprechenden Konfidenzintervall abgetragen werden. Falls nur eine Einzelstudie vorhanden ist, oder die Einzelstudien klinische Heterogenität aufweisen, werden deren Ergebnisse nur tabellarisch dargestellt.

Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgt mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der  $I^2$ -Statistik. (Higgins et al., 2003) Zur Feststellung statistischer Heterogenität wird ein Signifikanzlevel von 0,2 verwendet. Für die  $I^2$ -Statistik gelten die im Cochrane-Handbuch (Deeks et al., 2010) beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50% indiziert erhebliche Heterogenität). Ist die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d. h.  $p > 0,2$  (Heterogenitätstest), so wird ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Im Fall erheblicher Heterogenität werden mögliche Ursachen der Heterogenität diskutiert und mittels Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen untersucht.

In folgenden Fällen werden keine Meta-Analysen durchgeführt:

- falls nur eine für die Fragestellung relevante RCT zur Verfügung steht.
- falls die Studien aufgrund klinischer Heterogenität einen zusammenfassenden Schätzer nicht sinnvoll und nicht interpretierbar erscheinen lassen. Klinische Heterogenität versteht sich dabei als die Variabilität zwischen bzw. die Vielfältigkeit (diversity) bezüglich Studiencharakteristika, Populationscharakteristika, Begleiterkrankungen, Begleitbehandlungen, Endpunktoptimalisierungen, Beobachtungsdauer, etc.

In diesen Fällen werden die Resultate zu patientenrelevanten Endpunkte, wie in der/den Einzelstudie(n) analysiert, dargestellt. Im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien wurde der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

Auf Studienebene dienen Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit gegenüber methodischer Variation. Dabei werden z. B. die Wahl der Auswertungspopulation (ITT-Auswertungen versus Per-Protokoll-Auswertungen) oder der Imputationsalgorithmus (last observation carried forward (LOCF) versus observed) variiert. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus den Einzelstudien angewiesen.

Des Weiteren können Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse im Rahmen von Meta-Analysen, für folgende Faktoren durchgeführt werden:

- Qualität/Verzerrungspotenzial der Einzelstudien (Welchen Effekt hatte der Ausschluss von Studien bei denen das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wird?)
- Modellwahl bei der Meta-Analyse (FEM statt REM)

Sensitivitätsanalysen, die die Robustheit der Ergebnisse bei Verwendung von FEM für die Berechnung des Gesamtschätzers zeigen sollen, werden für alle Endpunkte durchgeführt. Die Wahl des Modells für die Meta-Analyse beeinflusst einerseits die Präzision des Gesamtschätzers und andererseits die Gewichtung der Einzelstudien in der Meta-Analyse. Die Resultate der Sensitivitätsanalysen werden immer dann präsentiert, wenn sie von denen der Hauptanalyse abweichen (z. B. signifikant versus nicht signifikant) oder wenn sie Erklärungen im Falle von Heterogenität liefern können.

#### **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-Regressions- 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 sollen potentielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Ein Interaktionstest untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt zwischen bestimmten Subgruppen unterscheidet.

Für alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte werden Subgruppenanalysen nach den folgenden Faktoren durchgeführt:

- Alter
- Geschlecht
- Länder/ Zentren

Als Indikatoren für den Krankheitsschweregrad werden außerdem folgende Variablen berücksichtigt:

- Fibrotest Score als primärer Indikator für den Krankheitsschweregrad
- Ausgangsviruslast als unterstützender/sekundärer Indikator für den Krankheitsschweregrad

Die Wahl der Cut-Offs wird im jeweiligen Ergebnisteil der Subgruppenanalysen begründet.

Außerdem werden die a priori spezifizierten und im Studienbericht dargestellten Subgruppenanalysen präsentiert.

Für den Fall einer unkontrollierten Studie, können keine Interaktionstests durchgeführt werden. Stattdessen werden separate Ergebnisse für die verschiedenen Subgruppen von Interesse präsentiert. Dies ist nur möglich, wenn die entsprechenden Ergebnisse in den Studienberichten oder Publikationen verfügbar sind. Für die eigenen Studien stellt BMS für Subgruppen von Interesse zusätzlich Ergebnisse zur Verfügung.

Potentielle Unterschiede zwischen den Subgruppen sind in unkontrollierten Studien vorsichtig zu interpretieren, da hier keine Differenzierung zwischen potentiellen Effektmodifikationen und Subgruppenunterschieden, die auf (therapieunabhängigen) prognostischen Faktoren oder unterschiedlichen Basisrisiken beruhen, möglich ist. Eine Konstanz der Resultate über Subgruppen hinsichtlich prognostischer Faktoren hinweg ist allerdings hinsichtlich der Ergebnissicherheit positiv zu werten.

Im Falle kontrollierter Studien werden die Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Stratifikation und eines Interaktionstests bewertet. Diese werden entweder aus vorliegenden Ergebnissen aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, oder aus den Ergebnissen von Subgruppenanalysen berechnet.

Ein p-Wert  $<0,2$  liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Liegt der p-Wert unter  $0,05$ , so kann von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Interaktion). Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert. Interaktionstests werden für alle Endpunkte und alle Faktoren durchgeführt und dargestellt. Im Falle eines Hinweises oder eines Belegs erfolgt eine detaillierte Darstellung der Subgruppenergebnisse. Falls kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht (Interaktionstest  $p \geq 0,2$ ), wird die Subgruppenanalyse als nicht relevant gesehen und auf eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse innerhalb von Modul 4 wird verzichtet. Die Informationen über diese Daten sind in Modul 5 enthalten (Bristol-Myers Squibb, 2014b; Bristol-Myers Squibb, 2014d; Bristol-Myers Squibb, 2014e). Meta-Regressionen werden bei geringer Studienzahl ( $<5$ ) nicht durchgeführt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>8</sup>. 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-

<sup>8</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen<sup>9</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>10</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>11</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

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 untersuchen<sup>13</sup>.

*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.*

---

<sup>9</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>10</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>11</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>12</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

### **Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC)**

Indirekte Vergleiche sind eine häufig angewandte Methode im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln, falls keine direkt vergleichenden Studien zur Prüfmedikation und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorhanden sind. Hierbei sollten ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche angeführt werden, denn bei der Verwendung einzelner Studienarme werden Kontrollgruppen in den Analysen nicht berücksichtigt. Dies führt zu einem Bruch der Randomisierung, somit besteht bei der Analyse ein großes Risiko, dass die Ergebnisse verzerrt sind (Schöttker et al., 2009). Häufig stehen jedoch lediglich Studien zur Verfügung, bei denen kein passender Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich gefunden werden kann, ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich sollte aus den oben genannten Gründen jedoch nicht durchgeführt werden. Bei der MAIC-Methode handelt es sich um ein Verfahren, bei dem durch Gewichtung einer Studie mit individuellen Patientendaten (IPD) ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden kann, auch wenn kein Brückenkomparator zur Verfügung steht (Signorovitch et al., 2010). Hierfür muss für eine Therapie mindestens eine Studie auf IPD-Ebene zur Verfügung stehen, für die Vergleichstherapie sind aggregierte Daten für Baseline-Charakteristika und interessierende Endpunkte ausreichend. Sind mehrere Studien zur Therapie bzw. zur Vergleichstherapie verfügbar, werden diese, sofern sinnvoll, mittels einer Meta-Analyse zusammengefasst.

#### ***Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten***

Die Studien, welche für den indirekten Vergleich herangezogen werden, sollten eine große Ähnlichkeit hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien aufweisen, um adäquat miteinander verglichen zu werden (Schöttker et al., 2009). Im Rahmen der MAIC-Methode ist es möglich, die Ein- und Ausschlusskriterien der verwendeten Studien anzupassen, falls diese bei den Studien auf IPD-Ebene weiter gefasst sind als bei den Studien, für die die aggregierten Daten zur Verfügung stehen (Signorovitch et al., 2010).

#### ***Auswahl der Baseline-Charakteristika***

Alle Baseline-Charakteristika, welche in den Studien in gleicher Weise berichtet werden, können verwendet werden, um die Patientenpopulationen anzugleichen. Werden beispielsweise für stetige Variablen Mittelwert und Varianz angegeben, wird die Varianz als eigenständiges Charakteristikum angesehen. Auch Mediane oder andere Perzentile können zur Anpassung verwendet werden. Interessierende Studiencharakteristika wie zum Beispiel doppelblind/open-label können ebenfalls als Faktoren berücksichtigt werden. Um für die Unterschiede in den Patientenpopulationen zu adjustieren, werden die Patienten aus den Studien auf IPD-Ebene neu gewichtet und somit an die Baseline-Charakteristika aus den Studien mit aggregierten Daten angeglichen.

### **Anpassung der Baseline-Charakteristika**

Ein Patient ist gekennzeichnet durch einen Vektor  $(X, T, Y)$ , wobei  $X$  die Baseline-Charakteristika (z. B. Alter, Geschlecht, Schweregrad etc.),  $T$  die Behandlung ( $T = 1$  oder  $T = 0$ ) und  $Y$  die Zielvariable (binär oder stetig) darstellt. Die beobachteten Daten sind Realisationen des Zufallsvektors  $(x_i, t_i, y_i)$  mit  $i = 1, \dots, n$ . Die individuellen Patientendaten sind nur für  $t_i = 0$  bekannt. Falls  $t_i = 1$ , so sind die mittleren Baseline-Charakteristika  $\bar{x}$  und die mittlere Zielvariable  $\bar{y}$  bekannt. Der kausale Effekt von der Therapie  $T = 0$  gegen  $T = 1$  auf die mittlere Zielvariable  $\bar{y}$  kann dargestellt werden als

$$\hat{\theta} = \frac{\sum_{i=1}^n y_i (1 - t_i) w_i}{\sum_{i=1}^n (1 - t_i) w_i} - \bar{y}_1,$$

wobei die Gewichte  $w_i = \frac{P(T_i=1|x_i)}{P(T_i=0|x_i)}$  als Wahrscheinlichkeit interpretiert werden können, dass Patient  $i$  die Therapie  $T = 1$  statt  $T = 0$  erhält, gegeben  $x_i$  (Signorovitch et al., 2010). Das bedeutet, dass die Patienten unter Therapie  $T = 0$  neu gewichtet und somit hinsichtlich der Baseline-Charakteristika an die Verteilung der Patienten unter  $T = 1$  angepasst werden. Die Gewichte  $w_i$  können dabei aus einem logistischen Modell mit

$$w_i = \exp(\alpha / x_i^T \beta)$$

geschätzt werden. In dem hier dargestellten Fall, dass Studien auf IPD-Ebene nur für eine Therapie verfügbar sind, muss  $\beta$  mittels der Momentenmethode geschätzt werden (für Details hierzu siehe ebenfalls (Signorovitch et al., 2010). Damit lässt sich nun  $\hat{\theta}$  berechnen als

$$\hat{\theta} = \frac{\sum_{i:t_i=0}^n y_i \exp(x_i^T \hat{\beta})}{\sum_{i:t_i=0}^n \exp(x_i^T \hat{\beta})} - \bar{y}_1$$

um damit die Patienten der IPD-Studien neu zu gewichten. Mittels dieser Gewichte werden die Baseline-Charakteristika der Patienten unter Therapie  $T = 0$  exakt denen der Patienten unter Therapie  $T = 1$  angepasst.

Falls in den zugrundeliegenden Studien auch Kontrollarme vorhanden sind, die als Brückenkompaktoren verwendet werden können, kann nach der Anpassung der Baseline-Charakteristika auch eine Standardmethode für den adjustierten indirekten Vergleich, beispielsweise das Verfahren von Bucher et. al, angewandt werden (Bucher et al., 1997).

Die hier verwendeten Baseline-Charakteristika zur Angleichung der Patientenpopulation sind im MAIC-Bericht (Analysis Group, 2014) und in diesem Dossier im Ergebnisteil dargestellt.

### **Benchmarking mittels bayesianischen hierarchischen Modellen**

Ziel der Bayes-Benchmarking-Analyse ist, eine Grenze zu finden, mittels derer eine Überlegenheit einer neuen Therapie im Vergleich zu einer oder mehreren (zweckmäßigen) Vergleichstherapien abgeleitet werden kann. Die SVR-Rate eignet sich aufgrund der Reproduzierbarkeit und Aussagekraft als Parameter für diese Analyse. Liegt die Ansprechrate

einer neuen Therapie über dem Grenzwert, der mittels der Bayes-Benchmarking-Analyse ermittelt wurde, ist diese Therapie gegenüber den Vergleichstherapien überlegen.

Alle Informationen in diesem Abschnitt sind dem Bericht entnommen (Berry Consultants LLC, 2014).

### **Modellierung**

In diesem Fall wird eine dichotome Zielvariable betrachtet. Die SVR-Raten zwischen den verschiedenen Studien können variieren, jedoch wird das OR zwischen jedem Paar von Behandlungsoptionen, bedingt auf die Kovariablen des Modells, als gleich angenommen.

Die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen unter Behandlung  $t$  in der Studie  $s$  wird im Folgenden  $P_{t,s}$  bezeichnet. Damit kann die logarithmierte Chance für ein Ansprechen unter der Ausgangsbehandlung, in diesem Fall z. B. RBV/IFN, mit

$$\alpha_s = \log\left(\frac{P_{0,s}}{1 - P_{0,s}}\right)$$

modelliert werden. Dafür wird für  $\alpha_s$  eine Normalverteilung mit den Parametern  $\mu_\alpha$  und  $\tau_\alpha^2$  angenommen, d. h.

$$\alpha_s \sim N(\mu_\alpha, \tau_\alpha^2).$$

Die Varianz  $\tau_\alpha^2$  stellt hierbei die Heterogenität zwischen den SVR-Raten unter der Ausgangsbehandlung über die Studien hinweg dar. Als schwache Hyperpriori-Verteilungen werden

$$\mu_\alpha \sim N(0, 10^2) \text{ und } \tau_\alpha^2 \sim \text{Invers} - \text{Gamma}(0,5, 0,001)$$

definiert.

Nun können die logarithmierten Chancen der weiteren Behandlung, in diesem Fall  $t = 1$  für TVR/PEG-IFNa/RBV und  $t = 2$  für BOC/PEG-IFNa/RBV, mittels eines logistischen Regressionsmodells

$$\log\left(\frac{P_{t,s}}{1 - P_{t,s}}\right) = \alpha_s + \theta_t + \beta Z$$

dargestellt werden. Dabei ist  $\theta_t$  der Effekt der Behandlung. Für die Ausgangsbehandlung wird  $\theta_0 = 0$  angenommen, um die Identifizierbarkeit des Modells sicherzustellen. Die Behandlungseffekte  $\theta_1$  und  $\theta_2$  werden separat modelliert mit einer schwachen Hyperpriori-Verteilung  $N(0, 10^2)$ .  $Z$  ist die Matrix der Kovariablen des Modells und  $\beta$  der dazugehörige Effekt, ebenfalls mit einer schwachen Hyperpriori-Verteilung  $N(0, 10^2)$ .

### ***Bayes-Benchmarking für eine neue Therapie***

Ziel der Bayes-Benchmarking-Analyse ist, eine Grenze zu finden, mittels der eine signifikante Überlegenheit einer neuen Therapie im Vergleich zur (zweckmäßigen) Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Liegt die SVR-Rate einer neuen Therapie über dem Grenzwert, der mittels der Bayes-Benchmarking-Analyse ermittelt wurde, ist diese Therapie gegenüber den Vergleichstherapien überlegen.

Zu diesem Zweck wird eine hypothetische einarmige Studie eingeführt, deren mögliche SVR-Rate die Werte von 0% bis 100% annehmen kann. Des Weiteren müssen entsprechende Annahmen über die Patientenzahlen, über die Nicht-Unterlegenheitsgrenze sowie über die minimale Wahrscheinlichkeit der Überlegenheit beziehungsweise Nicht-Unterlegenheit in dieser Studie festgelegt werden.

### ***Umsetzung***

In der Bayes-Benchmarking-Analyse wurden die Patienten mit HCV-Genotyp 1a- bzw. 1b-, 2-, 3- und 4-Infektion getrennt betrachtet. Als potenzielle Vergleichstherapie für HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten wurde die duale Therapie mit PEG-IFNa/RBV und die beiden Triple-Therapien mit TVR/PEG-IFNa/RBV und BOC/PEG-IFNa/RBV betrachtet. Außerdem wurden bei den HCV-Genotyp 1-infizierten Patienten getrennte Analysen für Therapie-naive Patienten, vorbehandelte Patienten mit partiellem Ansprechen sowie vorbehandelte Patienten mit fehlendem Ansprechen durchgeführt. Für Patienten mit HCV-Genotyp 2, 3- und 4-Infektion wird ein potenzieller Vergleich gegen die duale Therapie mit PEG-IFNa/RBV betrachtet.

In das Modell bezüglich des Genotyp 1a/1b werden folgende Kovariablen aufgenommen:

- Vorbehandlung (naiv, vorheriges Null- oder partielles Ansprechen, vorheriger Relapse, vorheriger Breakthrough)
- Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Koinfektion (ja, nein)
- HCV-Genotyp (1a, 1b, 2 bzw. 3, 4)
- Interaktion zwischen Vorbehandlung mit IFN/RBV (ja, nein) und Art der Therapie (IFN/RBV, andere)

In das Modell bezüglich der Genotypen 2, 3 und 4 werden folgende Kovariablen aufgenommen:

- Vorbehandlung (naiv, vorbehandelt)
- HIV-Koinfektion (ja, nein)
- HCV-Genotyp (1a, 1b, 2, 3, 4)
- Interaktion zwischen Vorbehandlung mit IFN/RBV (ja, nein) und Art der Therapie (IFN/RBV, andere)

Als Annahmen bezüglich der neuen hypothetischen Studie wird für die Nicht-Unterlegenheitsgrenze 15% sowie für die minimale Wahrscheinlichkeit der Überlegenheit beziehungsweise Nicht-Unterlegenheit 95% festgelegt.

### **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 4.3.1.3 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 4-5: 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
AI444010	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsdauer Placebo-Gruppe: 48 Wochen DCV-Gruppen: 24 Wochen DCV/PEG-IFNa/RBV oder 12 Wochen DCV/PEG-IFNa/RBV gefolgt von 12 oder 36 Wochen PEG-IFNa/RBV Follow-up bis Woche 72	DCV 20 mg, DCV 60 mg oder Placebo in Kombination mit PEG-IFNa und RBV
AI444040	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsdauer 12 bis 24 Wochen Follow-up Woche 60 bis 72	DCV 60 mg und SOF 400 mg mit oder ohne RBV
AI444042	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsdauer Placebo-Gruppe: 48 Wochen DCV-Gruppe: 24 Wochen DCV/PRG-IFNa/RBV oder 24 Wochen DCV/PEG-IFNa/RBV gefolgt von 24 Wochen PEG-IFNa/RBV Follow-up bis Woche 72	DCV 60 mg oder Placebo in Kombination mit PEG-IFNa und RBV
SCV: Daclatasvir; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.*

Die in Tabelle 4-5 angegebenen Informationen sind auf dem Stand vom 03.07.2014.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
AI444040	Falsche Kontrollgruppe

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

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

Die bibliographische Literaturrecherche vom 02.07.2014 nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergab insgesamt 520 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst anhand von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien gescreent wurden.

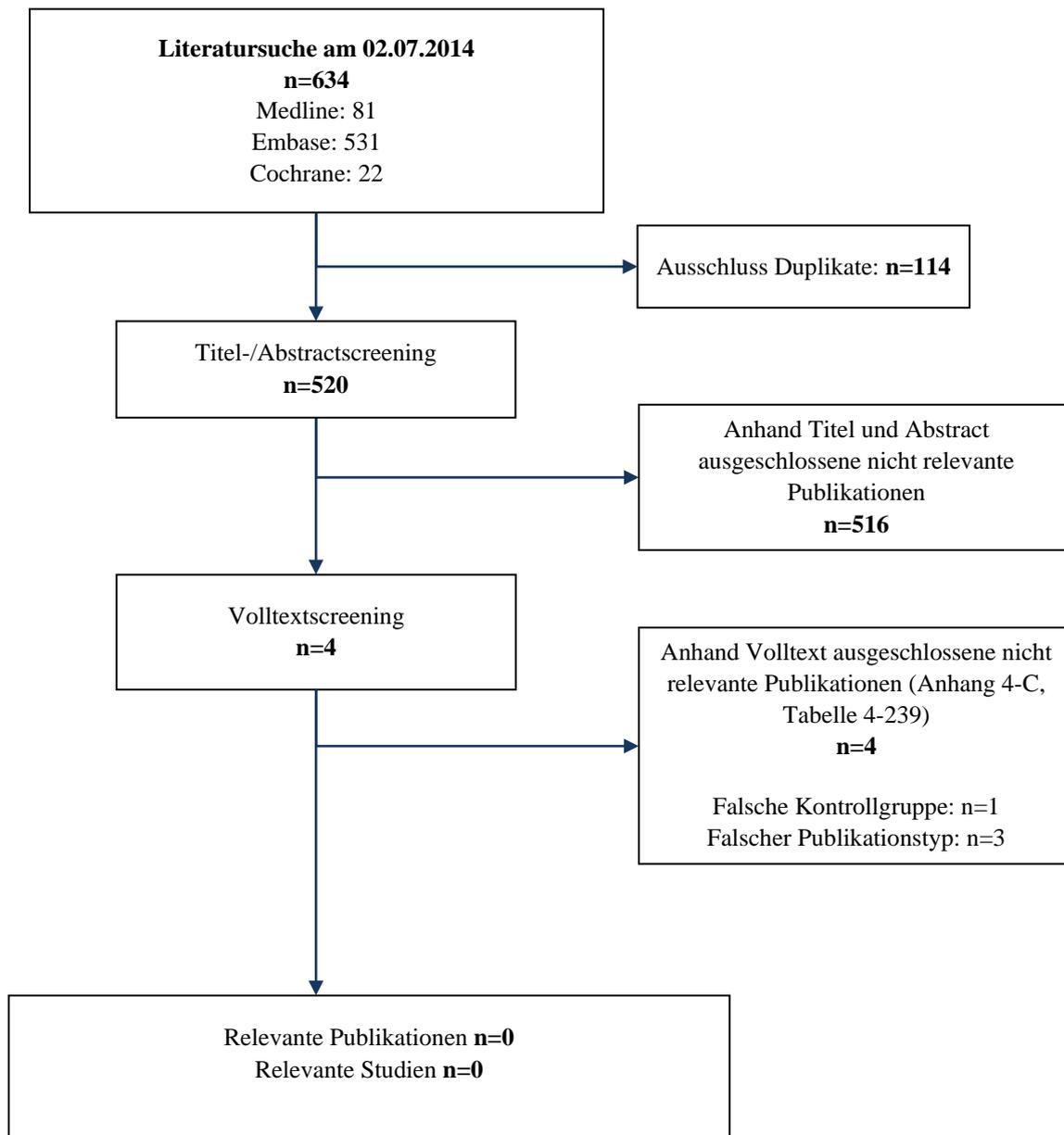


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-5) 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 4-7: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
AI444010	clinicaltrials.gov [NCT01125189] (clinicaltrials.gov, 2014c) WHO ICTRP [NCT01125189] (ICTRP, 2014a) EU CTR [2010-018295-24] (EU-CTR, 2014a)	ja	nein	abgeschlossen
AI444042	clinicaltrials.gov [NCT01448044] (clinicaltrials.gov, 2014a) WHO ICTRP [NCT01448044] (ICTRP, 2014b) EU CTR [2011-002793-23] (EU-CTR, 2014b)	ja	nein	abgeschlossen

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 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in Tabelle 4-7 angegebenen Informationen sind auf dem Stand vom 03.07.2014.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebo-kontrolliert</b>						
Nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
AI444010	ja	ja	nein	ja (Bristol-Myers Squibb, 2013a)	ja clinicaltrials.gov [NCT01125189] (clinicaltrials.gov, 2014c) WHO ICTRP [NCT01125189] (ICTRP, 2014a) EU CTR [2010-018295-24] (EU-CTR, 2014a)	Nein
AI444042	ja	ja	nein	ja (Bristol-Myers Squibb, 2014c)	ja clinicaltrials.gov [NCT01448044] (clinicaltrials.gov, 2014a) WHO ICTRP [NCT01448044] (ICTRP, 2014b) EU CTR [2011-002793-23] (EU-CTR, 2014b)	Nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-9: 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
AI444010	RCT, doppelblind, parallel, placebo- kontrolliert	Erwachsene Frauen und Männer, 18-70 Jahre, mit chronischer HCV- Infektion GT1 oder - 4; HCV-RNA ≥10 <sup>5</sup> IU/ml; keine Vortherapie mit von IFN, PEG-IFNa oder RBV; kein hepatozelluläres Karzinom; BMI 18- 35 kg/m <sup>2</sup>	- DCV 20 mg/PEG- IFNa/RBV über 12 Wochen (GT 1: n=147; GT 4: n=12). Bei Erreichen des PDR erneute Randomisierung zu Woche 12 zu DCV 20 mg/PEG- IFNa/RBV (GT 1: n=52; GT 4: n=4) oder Placebo/PEG- IFNa/RBV (GT 1: n=53; GT 4: n=3) für weitere 12 Wochen. Bei Nicht- Erreichen des PDR: 12 Wochen Placebo/PEG- IFNa/RBV, danach 24 Wochen PEG- IFNa/RBV (GT 1: n=42; GT 4: n=5) - DCV 60 mg /PEG- IFNa/RBV über 12 Wochen (GT 1: 145; GT 4: n=13).	Behandlung: DCV: 24 Wochen bei Patienten, die eine PDR erreichen, 48 Wochen bei Patienten, die eine PDR nicht erreichen Placebo: 24 Wochen Follow-up: bis Woche 72	Internationale, multizentrische Studie in 64 Studienzentren (Australien, Kanada, Dänemark, Ägypten, Frankreich, Deutschland, Italien, Mexiko, Puerto Rico, Schweden und USA) 6/2010-8/2012	Primäre Endpunkte: eRVR (HCV-RNA <LLOQ, TND zu Behandlungswoche 4 und 12), SVR <sub>24</sub> (HCV- RNA <LLOQ, TND zu Follow-up-Woche 24); Sekundäre Endpunkte: SVR <sub>12</sub> (HCV-RNA <LLOQ, TND zu Follow-up Woche 12); Mortalität, UE

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
			Bei Erreichen des PDR erneute Randomisierung zu Woche 12 zu DCV 20 mg/PEG-IFNa/RBV (GT 1: n=52; GT 4: n=6) oder Placebo/PEG-IFNa/RBV (GT 1: n=53; GT 4: n=5) für weitere 12 Wochen.  Bei Nicht-Erreichen des PDR: 12 Wochen Placebo/PEG-IFNa/RBV, danach 24 Wochen PEG-IFNa/RBV (GT 1: n=41; GT 4: n=1) - Placebo/PEG-IFNa/RBV über 24 Wochen, dann für weitere 24 Wochen PEG-IFNa/RBV; danach Follow-up für weitere 24 Wochen bis Woche 72 (GT 1: n=72; GT 4: n=6)			
AI444042	RCT, doppelblind,	Erwachsene Frauen	- DCV	Behandlung: 24	Internationale,	Primärer Endpunkt:

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
	parallel, placebo-kontrolliert	und Männer, 18-70 Jahre, mit chronischer HCV-Infektion GT4; HCV-RNA $\geq 10^4$ IU/ml; keine Vortherapie mit IFN-Präparaten (z. B. IFNa oder PEG-IFNa), RBV oder DAA; seronegativ für HIV und Hepatitis B, kein hepatozelluläres Karzinom	60 mg/PEG-IFNa/RBV über 24 Wochen (n=83)  Bei Erreichen des PDR: HCV-RNA <LLOQ, TND zu beiden Wochen 4 und 12): Follow-up über 42 Wochen (bis Woche 72). Bei Nicht-Erreichen des PDR: weitere 24 Wochen PEG-IFNa/RBV, danach Follow-up für 24 Wochen (bis Woche 72).  - Placebo/PEG-IFNa/RBV über 24 Wochen, dann für 24 Wochen PEG-IFNa/RBV, danach Follow-up für 24 Wochen (bis Woche 72) (n=42)	Wochen bei Patienten, die das Responsekriterium erreichen, 48 Wochen bei Patienten, die das Responsekriterium nicht erreichen und in der Placebo-Gruppe  Follow-up: 24 bzw. 48 Wochen	multizentrische Studie in 26 Studienzentren (11 in Frankreich, 1 in Griechenland, 2 in Italien, 1 in Puerto Rico, 4 in Spanien, 3 in Großbritannien und 4 in den USA)  12/2011-10/2013	SVR <sub>12</sub> , definiert als HCV-RNA < LLOQ, TD oder TND zu Follow-up-Woche 12  Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: SVR <sub>24</sub> , definiert als HCV-RNA < LLOQ, TD oder TND zu Follow-up-Woche 24  Mortalität, UE
<p>BMI: Body-Mass-Index; DAA: direkt antiviral wirkende Substanzen (Direct Acting Antiviral); DCV: Daclatasvir; GT: HCV-Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HCV-RNA: Hepatitis C-Virus Ribonukleinsäure; eRVR: anhaltendes rasches virologisches Ansprechen (extended rapid virologic response); LLOQ: untere Grenze der Quantifizierbarkeit</p>						

---

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

---

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> <b>(Zahl der</b> <b>randomisierten</b> <b>Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum</b> <b>der</b> <b>Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt;</b> <b>patientenrelevante</b> <b>sekundäre Endpunkte</b>
(lower limit of quantification); PDR: im Protokoll definiertes Ansprechen (protocol defined response); PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response); RCT: randomisiert kontrollierte Studie (randomized controlled trial); TD: Signal detektiert (target detected); TND: Signal nicht detektiert (target not detected); UE: unerwünschtes Ereignis.						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV	Placebo/PEG-IFNa/RBV	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
AI444010	DCV 60 mg QD/ PEG-IFNa/RBV	Placebo/ PEG-IFNa/RBV	Behandlungsphase: DCV/PEG-IFNa/RBV bzw. Placebo/PEG-IFNa/RBV für 24 Wochen; in der Placebo-Gruppe im Anschluss PEG-IFNa/RBV für 24 Wochen Follow-up: In der DCV-Gruppe für 48 Wochen, in der Placebo-Gruppe für 24 Wochen; keine Studienmedikation
AI444042	DCV 60 mg QD/ PEG-IFNa/RBV	Placebo/ PEG-IFNa/RBV	Behandlungsphase: DCV/PEG-IFNa/RBV bzw. Placebo/PEG-IFNa/RBV für 24 Wochen; beim Nicht-Erreichen des Responsekriteriums danach PEG-IFNa/RBV für weitere 24 Wochen; in der Placebo-Gruppe im Anschluss PEG-IFNa/RBV für 24 Wochen Follow-up: 24 bzw. 48 Wochen bis Woche 72.
DCV: Daclatasvir; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; QD: einmal täglich (quaque die); RBV: Ribavirin.			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Demographie

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht w/m (%)	Ethnische Zugehörigkeit (%)		
				weiß	afro- amerikanisch	andere
AI444010						
Placebo	6	47,3 (9,52)	0/100,0	66,7	0	33,3
DCV	6	47,7 (9,56)	50,0/50,0	33,3	16,7	50,0
AI444042						
Placebo	42	48,4 (8,09)	69,0/31,0	85,7	11,9	2,4
DCV	82	47,7 (10,23)	74,4/25,6	73,2	22,0	4,9
DCV: Daclatasvir; m: männlich; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; w: weiblich.						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Krankheitscharakteristika

Studie Gruppe	N	HCV-Genotyp (%)					HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml) MW (SD)	HCV-RNA <800.000 / ≥800.000 (IU/ml) (%)
		4	4a/c/d	4e	4f	4h		
AI444010								
Placebo	6	66,7	33,3	-	-	-	6,00 (0,60)	50,0/50,0
DCV	6	66,7	33,3				5,28 (0,46)	100,0/0
AI444042								
Placebo	42	38,1	57,1	0	2,4	2,4	5,73 (0,605)	61,9/38,1
DCV	82	31,7	56,1	1,2	6,1	3,7	5,78 (0,777)	52,4/47,6

DCV: Daclatasvir; HCV: Hepatitis C-Virus; MW: Mittelwert; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - IL28B-Genotyp und Zirrhose-Status

Studie Gruppe	N	IL28B-Genotyp (%)			Zirrhose-Status (%)			
		C/C	C/T	T/T	nicht berichtet	nicht vorhande n	vor- handen	nicht berichtet
AI444010								
Placebo	6	66,7	33,3	0	0	100,0	0	0
DCV	6	0	33,3	0	66,7	100,0	0	0
AI444042								
Placebo	42	21,4	64,3	14,3	0	90,5	9,5	0
DCV	82	26,8	48,8	24,4	0	84,1	11,0	4,9

DCV: Daclatasvir; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

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

Studie Disposition	DCV	Placebo
<b>AI444010</b>	<b>N=6</b>	<b>N=6</b>
Behandlung vorzeitig abgebrochen	0	3 (50,0)
UE	0	1 (16,7)
Behandlung nur bis Woche 24 abgeschlossen	0	2 (33,3)
Studie weitergeführt	6 (100,0)	6 (100,0)
<b>AI444042 Patienten ohne Zirrhose</b>	<b>N=69</b>	<b>N=38</b>
Behandlung vorzeitig abgebrochen	19 (27,5)	14 (36,8)

<b>Studie</b>	<b>DCV</b>	<b>Placebo</b>
<b>Disposition</b>		
UE	4 (5,8)	3 (7,9)
Lost-to-follow-up	2 (2,9)	0
Wunsch des Patienten	1 (1,4)	0
Entspricht nicht mehr den Studienkriterien	1 (1,4)	0
Keine Wirksamkeit	5 (7,2)	11 (28,9)
Andere Gründe	2 (2,9)	0
Behandlung nur bis Woche 24 abgeschlossen	4 (5,8)	0
Studie weitergeführt	64 (92,8)	37 (97,4)
<b>AI444042 Patienten mit Zirrhose</b>	<b>N=9</b>	<b>N=4</b>
Behandlung vorzeitig abgebrochen	3 (33,3)	2 (50,0)
UE	0	0
Lost-to-follow-up	0	1 (25,0)
Wunsch des Patienten	0	0
Entspricht nicht mehr den Studienkriterien	0	0
Keine Wirksamkeit	0	1 (25,0)
Andere Gründe	0	0
Behandlung nur bis Woche 24 abgeschlossen	3 (33,3)	0
Studie weitergeführt	9 (100,0)	3 (75,0)
<b>AI444042 Gesamt</b>	<b>N=82</b>	<b>N=42</b>
Behandlung vorzeitig abgebrochen	23 (28,0)	16 (38,1)
UE	4 (4,9)	3 (7,1)
Lost-to-follow-up	2 (2,4)	1 (2,4)
Wunsch des Patienten	1 (1,2)	0
Entspricht nicht mehr den Studienkriterien	1 (1,2)	0
Keine Wirksamkeit	5 (6,1)	12 (28,6)
Andere Gründe	2 (2,4)	0
Behandlung nur bis Woche 24 abgeschlossen	8 (9,8)	0
Studie weitergeführt	77 (93,9)	40 (95,2)
DCV: Daclatasvir; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung, UE: unerwünschte Ereignisse		

*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.*

**AI444010**

Bei der Studie AI444010 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie mit Therapie-naiven HCV-Genotyp 1- und 4-infizierten Patienten. Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:1 in den DCV 20 mg/PEG-IFNa/RBV-, DCV 60 mg/PEG-IFNa/RBV- oder Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe randomisiert. Die Randomisierung von Patienten mit HCV-Genotyp 4-Infektion und Patienten mit kompensierter Leberzirrhose wurde auf 10% begrenzt. Patienten in den DCV-Gruppen, die ein im Protokoll definiertes Ansprechkriterium erfüllten (HCV-RNA < unterer Grenze der Quantifizierbarkeit [lower limit of quantification, LLOQ], Signal detektiert [target detected, TD] oder Signal nicht detektiert [target not detected, TND] zu Woche 4 und HCV-RNA <LLOQ, TND zu Woche 10) wurden zu Woche 12 ein weiteres Mal auf weitere 12 Wochen entweder DCV/PEG-IFNa/RBV oder Placebo/PEG-IFNa/RBV im Verhältnis 1:1 randomisiert; erfüllten sie das Ansprechkriterium zu Woche 4 und 10 nicht, erhielten sie für weitere 24 Wochen Placebo/PEG-IFNa/RBV.

Hinsichtlich des Alters sind die Gruppen sehr ausgeglichen (durchschnittlich 47,5 Jahre). Die Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts und der Rasse sind vermutlich auf die geringe Patientenzahl der Responder mit Genotyp 4-Infektion zurückzuführen. Das Extrahieren der Population, die zu Woche 4 und 10 eine Response zeigten, war jedoch nötig, da lediglich diese Patienten in der Studie zulassungskonform behandelt wurden. Aufgrund dieser einseitigen Betrachtung und dem daraus resultierenden erhöhten Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) wird diese Studie nur ergänzend dargestellt.

**AI444042**

Bei der Studie AI444042 handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte und multizentrische Studie, in der Therapie-naive Patienten mit HCV-Genotyp-Infektion eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 in die DCV 60 mg/PEG-IFNa/RBV-Gruppe für 24 bzw. 48 Wochen oder Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe für 48 Wochen randomisiert. In Patienten in der DCV-Gruppe, die ein vorher definiertes Ansprechkriterium erreichten (HCV-RNA <LLOQ, TD zu Woche 4 und 12), folgte nach 24 Wochen das Follow-up. Patienten, die dieses Kriterium nicht erfüllten, erhielten für weitere 24 Wochen PEG-IFNa/RBV. Nach der Behandlungsphase über 24 bzw. 48 Wochen traten die Patienten in die Follow-up-Phase bis Woche 72 ein.

Zwischen den Behandlungsgruppen zeigen sich nur geringe Unterschiede in den demographischen Charakteristika zu Baseline. Das Alter lag im Durchschnitt bei 48 Jahren, 69,0% bzw. 74,4% der Patienten waren weiblich. Die meisten Patienten waren kaukasischer (85,7% bzw. 73,2%) oder afroamerikanischer (11,9% bzw. 22,0%) Abstammung. Auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Charakteristika gibt es wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In beiden Behandlungsgruppen waren die meisten Patienten mit dem HCV-Genotyp 4 Subtyp 4a/c/e infiziert (57,1% im Placebo- und 56,1% in der DCV-Gruppe), gefolgt von HCV-Genotyp 4 ohne die Angabe vom Subtyp (38,1% in der Placebo- und 31,7% DCV-Gruppe).

Eine niedrige Ausgangsviruslast (<800.000 internationale Einheiten [international units, IU]/ml) lag bei 61,9% der Patienten in der Placebo-Gruppe und 52,4% der Patienten in der DCV-Gruppe vor. Die mittlere HCV-RNA Ausgangskonzentration betrug 5,73 log<sub>10</sub> IU/ml in der Placebo- und 5,78 log<sub>10</sub> IU/ml in der DCV-Gruppe.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Der Anteil männlicher mit HCV-infizierter Patienten (laut Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>, Datenstand: 01.07.14) lag in den letzten Jahren bei etwas über 60% und die hauptsächlich betroffenen Altersbereiche liegen zwischen 30 und 59 Jahren. In der vorliegenden Studie AI444042 wurden ca. 70% männliche Patienten eingeschlossen und das durchschnittliche Alter lag bei knapp 50 Jahren. Diese Altersverteilung wird auch bestätigt durch eine Auswertung der Adelphi-Studie, einer deutschlandweiten Querschnittserhebung bei hepatologischen, gastroenterologischen und infektiologischen Spezialisten, die zeigt, dass der Großteil Therapie-naiver Patienten mit HCV-Genotyp 4 unter 40 bzw. etwas über 50 Jahre alt sind und Männer deutlich häufiger infiziert sind als Frauen (Adelphi Real World, 2014).

Entsprechend der deutschen Bevölkerung wurden hauptsächlich Patienten kaukasischer Herkunft in die Studie eingeschlossen (ca. 80%).

Die Studie wurde gemäß der aktuellen Leitlinie der Europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) durchgeführt (European Medicines Agency (EMA), 2011). Zudem entspricht die in den Studien verabreichte Dosierung entspricht der in Deutschland zugelassenen Dosierung.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Da die Ergebnisse der Studie AI444010 nur ergänzend dargestellt werden und nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden, wird hier auf die Darstellung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext verzichtet. Die Patientenzahl ist hier im Übrigen zu gering um konkrete Aussagen zur Übertragbarkeit machen zu können.

#### **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 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AI444010	ja	ja	ja	ja	ja	nein	hoch
AI444042	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### **AI444010**

Die Studie wurde in einem doppelblinden, Placebo-kontrollierten Design durchgeführt. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurden nicht explizit erläutert. Da jedoch ein interactive voice response system (IVRS) zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und die Gruppenzuteilung verdeckt durchgeführt wurde. Auch an Woche 12 wurde ein IVRS verwendet, um Patienten, die das vordefinierte Ansprechkriterium erfüllten ein weiteres Mal auf DCV/PEG-IFNa/RBV oder Placebo/PEG-IFNa/RBV zu randomisieren.

Die Randomisierung wurde in einem nach Genotyp stratifiziertem Blockdesign durchgeführt.

Patienten und Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet. Die HCV-RNA-Konzentration wurde bis Woche 12 gegenüber dem Prüfarzt und dem Patienten verdeckt, um die Wahrscheinlichkeit der Aufdeckung der Gruppenzuteilung zu minimieren.

Es können keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden.

Es wurden lediglich Patienten, die zu Woche 4 und 10 ein vordefiniertes Ansprechkriterium erfüllten (HCV-RNA <LLOQ, TD oder TND an Woche 4 und HCV-RNA <LLOQ, TND zu Woche 10) nach Woche 12 in eine insgesamt 24-wöchige Behandlungsgruppe mit DCV/PEG-IFNa/RBV oder Placebo/PEG-IFNa/RBV randomisiert. Patienten, die dieses Kriterium zu Woche 4 und 10 nicht erfüllten, erhielten nach Woche 12 eine Behandlung mit Placebo/PEG-IFNa/RBV. Da DCV laut Fachinformation für eine 24-wöchige Behandlung zugelassen ist, wird die Gruppe, in der die Patienten 24 Wochen mit DCV/PEG-IFNa/RBV behandelt wurden der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe gegenübergestellt. Dabei wird berücksichtigt, dass die ausschließliche Betrachtung von DCV-behandelten Patienten, die zu Woche 4 und 10 das Ansprechkriterium aufwiesen, im Vergleich zu allen Placebo-behandelten Patienten, unabhängig von Response zu Woche 4 und 10, nur einen Teil des

Behandlungsschemas mit DCV darstellt. Da im hier relevanten DCV-Gruppe lediglich Responder enthalten sind, sind die Ergebnisse zugunsten von DCV verzerrt.

Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als hoch eingeschätzt.

#### **AI444042**

Die Studie wurde in einem doppelblinden, Placebo-kontrollierten Design durchgeführt. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurden nicht explizit erläutert. Da jedoch ein IVRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und die Gruppenzuteilung verdeckt durchgeführt wurde.

Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Interleukin (IL)28B Genotyp und Baseline Zirrhose-Status durchgeführt.

Patienten und Prüfarzte waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet. Patienten, die eine 24-wöchige Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV erhielten, wurden jedoch nach Woche 24 entblindet.

Es können keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden. Auch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten bestehen nicht.

Insgesamt 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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)</b>	<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>a</sup></b>
AI444010	ja	ja
AI444042	ja	ja
<sup>a</sup> unter dem Überbegriff unerwünschte Ereignisse werden folgende Ereignisse zusammen betrachtet, da diese in den jeweiligen Studien in der gleichen Analysepopulation betrachtet wurden und die gleiche Anzahl an Patienten berücksichtigt wurde: Mortalität, Gesamtrate UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund UE, Anämien und Hämoglobin, Hämatologische Ereignisse, Gastrointestinale Ereignisse, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Hautausschläge, Psychiatrische Ereignisse, Kardiale Ereignisse, Fatigue und Übelkeit		

Da die Mortalität in den Studien im Rahmen der Sicherheit betrachtet wurde, wird sie hier unter unerwünschten Ereignissen berichtet.

#### 4.3.1.3.1 Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe 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 4-17: Operationalisierung von dauerhaftem virologischem Ansprechen (SVR)

Studie	Operationalisierung
AI444010	Dauerhaftes virologisches Ansprechen, definiert als HCV-RNA<LLOQ und TND zu Woche 12 und 24 des Follow-up
AI444042	Dauerhaftes virologisches Ansprechen, definiert als HCV-RNA<LLOQ und TND zu Woche 12 und 24 des Follow-up
HCV-RNA: Hepatitis C-Virus-Ribonukleinsäure; LLOQ: untere Grenze der Quantifizierbarkeit; TND: Signal nicht detektiert (target not detected).	

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AI444010	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch
AI444042	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### AI444010

Bei der Erhebung des Endpunkts SVR waren die Endpunkterheber verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt anhand der modifizierten ITT-Population (alle behandelten Patienten) beziehungsweise anhand aller beobachteten Werte zum Erhebungszeitpunkt erhoben wurde. Fehlt der Wert zu Woche 12 beziehungsweise 24 wurde dieser Patient als Nonresponder eingestuft. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da jedoch in der relevanten DCV-Gruppe lediglich Responder enthalten waren, sind die Ergebnisse zugunsten DCV verzerrt.

Zur Messung der HCV-RNA wurde der Roche HCV COBAS® TaqMan® HPS v2.0 (Roche v2.0) Test verwendet. Die Grenze der Quantifizierbarkeit liegt bei 25 IU/ml und die Nachweisgrenze liegt bei 10 IU/ml. Dies entspricht gemäß EMA einem ausreichend sensitiven Test zur Feststellung eines virologischen Ansprechens.

#### **AI444042**

Bei der Erhebung des Endpunkts dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) waren die Endpunkterheber verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt anhand der modifizierten ITT-Population (alle behandelten Patienten) beziehungsweise anhand aller beobachteten Werte zum Erhebungszeitpunkt erhoben wurde. Fehlt der Wert zu Woche 12 beziehungsweise 24 wurde dieser Patient als Nonresponder eingestuft. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, auch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Somit wird das Verzerrungspotenzial für SVR als niedrig bewertet.

Zur Messung der HCV-RNA wurde der Roche HCV COBAS® TaqMan® v2.0 Test verwendet. Die Grenze der Quantifizierbarkeit liegt bei 25 IU/ml und die Nachweisgrenze liegt bei 10 IU/ml. Dies entspricht gemäß EMA einem ausreichend sensitiven Test zur Feststellung eines virologischen Ansprechens.

#### **Responsegesteuertes Behandlungsregime**

Ob Patienten nach einer 24-wöchigen Behandlung mit DCV die Therapie abbrechen oder ob sie weitere 24 Wochen mit PEG-IFNa/RBV (PR) weiter behandelt wurden hängt vom Response zu Woche 4 und 12 ab. Es wird somit primär die komplette Population, unabhängig von einem Response (DCV24 [Responder und Nonresponder]), dargestellt. Zusätzlich werden auch die Teilpopulationen der Patienten, je nach Response, dargestellt. Dies sind zum einen Patienten, die nach Woche 4 und 10 (AI444010) bzw. 12 (AI444042) Responder waren (DCV24/PR24 [Responder]) und nach 24 Wochen Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV in die Follow-up-Phase eintraten, und zum anderen Patienten, die nach Woche 4 und 12 keine Response zeigten und somit nach 24 Wochen Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV weitere 24 Wochen mit PEG-IFNa/RBV behandelt wurden (DCV24/PR48 [Nonresponder]). In der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe der Studien wurde ein Response zu Woche 4 und 10 bzw. 10 jeweils nicht abgefragt, weswegen in dieser Gruppe immer jeweils alle Placebo/PEG-IFNa/RBV-Patienten berücksichtigt werden.

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.

#### 4.3.1.3.1.1 Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose

Tabelle 4-19: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
<b>SVR<sub>12</sub></b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	69	45 (65,2)	38	15 (39,5)	2,88 [1,27; 6,51]; 0,0114 1,65 [1,07; 2,54]; 0,0220 0,26 [0,07; 0,45]; 0,0085
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444010	6	6 (100,0)	6	3 (50,0)	13,00 [0,51; 330,48]; 0,1203 1,86 [0,91; 3,78]; 0,0883 0,50 [0,08; 0,92]; 0,0187
AI444042	46	37 (80,4)	38	15 (39,5)	6,30 [2,37; 16,74]; 0,0002 2,04 [1,34; 3,10]; 0,0009 0,41 [0,22; 0,60]; <0,0001
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	23	8 (34,8)	38	15 (39,5)	0,82 [0,28; 2,40]; 0,7142 0,88 [0,44; 1,75]; 0,7170 -0,05 [-0,30; 0,20]; 0,7120
<b>SVR<sub>24</sub></b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	69	54 (78,3)	38	16 (42,1)	4,95 [2,09; 11,71]; 0,0003 1,86 [1,25; 2,75]; 0,0020 0,36 [0,18; 0,55]; 0,0001
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444010	6	6 (100,0)	6	3 (50,0)	13,00 [0,51; 330,48]; 0,1203 1,86 [0,91; 3,78]; 0,0883 0,50 [0,08; 0,92]; 0,0187
AI444042	46	45 (97,8)	38	16 (42,1)	61,87 [7,70; 497,08]; 0,0001 2,32 [1,60; 3,38]; <0,0001 0,56 [0,39; 0,72]; <0,0001

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	23	9 (39,1)	38	16 (42,1)	0,88 [0,31; 2,54]; 0,8189 0,93 [0,49; 1,75]; 0,8201 -0,03 [-0,28; 0,22]; 0,8183
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response).					

**AI444010**

Unter DCV/PEG-IFNa/RBV erreichten alle Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose eine SVR in Woche 12 beziehungsweise 24 nach Ende der Behandlung. Unter Placebo/PEG-IFNa/RBV erreichten lediglich 50,0% der Patienten eine SVR in Woche 12 bzw. 24. Die Effektschätzungen OR und RR sind, vermutlich aufgrund der geringen Anzahl Patienten, statistisch nicht signifikant, die ARR zeigt jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

**AI444042**

In Studie AI444042 erreichten 65,2% der Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose in der DCV/PEG-IFNa/RBV- und 39,5% in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe die SVR<sub>12</sub>. Die SVR<sub>24</sub> wurde von 78,3% der Patienten im DCV/PEG-IFNa/RBV- und 42,1% in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe erreicht. Alle hier betrachteten Effektmaße sind statistisch signifikant zugunsten DCV/PEG-IFNa/RBV.

Betrachtet man nur die Responder zu Woche vier und zwölf, so erreichten hier unter DCV/PEG-IFNa/RBV 80,4% die SVR nach 12 Wochen und 97,8% die SVR nach 24 Wochen. Bei den Nonrespondern betrug dieser Anteil 34,8% hinsichtlich der SVR<sub>12</sub> und 39,1% hinsichtlich SVR<sub>24</sub>; die Effektmaße sind statistisch nicht signifikant. Dies zeigt, dass auch bei reiner Berücksichtigung der Nonresponder in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe kein Unterschied hinsichtlich dauerhaftem virologischen Ansprechen zu einer Behandlung mit Placebo/PEG-IFNa/RBV, unabhängig von Response zu Woche vier und zwölf, besteht.

**4.3.1.3.1.2 Therapie-naive Patienten mit Zirrhose**

Tabelle 4-20: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
<b>SVR<sub>12</sub></b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      7 (77,8)	4      1 (25,0)	10,50 [0,67; 165,11]; 0,0944 3,11 [0,55; 17,60]; 0,1993 0,53 [0,02; 1,03]; 0,0401
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      4 (66,7)	4      1 (25,0)	6,00 [0,35; 101,57]; 0,2145 2,67 [0,45; 15,96]; 0,2826 0,42 [-0,15; 0,98]; 0,1503
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      3 (100,0)	4      1 (25,0)	16,33 [0,48; 555,63]; 0,1206 3,00 [0,81; 11,08]; 0,0994 0,75 [0,23; 1,27]; 0,0044
<b>SVR<sub>24</sub></b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      6 (66,7)	4      1 (25,0)	6,00 [0,42; 85,25]; 0,1857 2,67 [0,46; 15,49]; 0,2745 0,42 [-0,11; 0,94]; 0,1193
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      4 (66,7)	4      1 (25,0)	6,00 [0,35; 101,57]; 0,2145 2,67 [0,45; 15,96]; 0,2826 0,42 [-0,15; 0,98]; 0,1503
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      2 (66,7)	4      1 (25,0)	6,00 [0,22; 162,53]; 0,2871 2,67 [0,41; 17,42]; 0,3056 0,42 [-0,26; 1,10]; 0,2309
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response).			

**AI444042**

In Studie AI444042 erreichten 77,8% der Therapie-naiven Patienten mit Zirrhose in der DCV/PEG-IFNa/RBV- und 25,0% in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe die SVR<sub>12</sub>. Die

SVR<sub>24</sub> wurde von 66,7% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV- und 25,0% in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe erreicht. Das OR und das RR zeigen einen statistisch nicht signifikanten Unterschied. Betrachtet man nur die Responder zu Woche vier und zwölf, so erreichten hier unter DCV/PEG-IFNa/RBV 66,7% die SVR nach 12 und 24 Wochen; im Placebo/PEG-IFNa/RBV waren dies je 25,0%. Bei den Nonrespondern betrug dieser Anteil 100% hinsichtlich der SVR<sub>12</sub> und 66,7% hinsichtlich der SVR<sub>24</sub>. Das OR und das RR sind auch hier jeweils statistisch nicht signifikant. Zu beachten sind jeweils die geringen Patientenzahlen in den einzelnen Gruppen, die keine valide Aussagen zulassen. Auch bei reiner Berücksichtigung der Nonresponder in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe besteht kein Unterschied hinsichtlich dauerhaftem virologischen Ansprechen zu einer Behandlung mit Placebo/PEG-IFNa/RBV, unabhängig von Response zu Woche vier und zwölf. Die SVR-Raten sind hier in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe sogar noch höher als in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe.

Im Folgenden werden Therapie-naive Patienten insgesamt dargestellt. Dabei wird auf eine wiederholte Darstellung der Studie AI444010 verzichtet.

#### 4.3.1.3.1.3 Therapie-naive Patienten (gesamt)

Tabelle 4-21: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>SVR<sub>12</sub></b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	82	56 (68,3)	42	16 (38,1)	3,50 [1,61; 7,61]; 0,0016 1,79 [1,19; 2,71]; 0,0056 0,30 [0,12; 0,48]; 0,0009
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444042	55	44 (80,0)	42	16 (38,1)	6,50 [2,62; 16,11]; <0,0001 2,10 [1,40; 3,16]; 0,0004 0,42 [0,24; 0,60]; <0,0001
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	27	12 (44,4)	42	16 (38,1)	1,30 [0,49; 3,47]; 0,6005 1,17 [0,66; 2,07]; 0,5970 0,06 [-0,17; 0,30]; 0,6012
<b>SVR<sub>24</sub></b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	82	64 (78,0)	42	17 (40,5)	5,23 [2,33; 11,73]; <0,0001 1,93 [1,31; 2,83]; 0,0008 0,38 [0,20; 0,55]; <0,0001

Endpunkt Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444042	55	52 (94,5)	42	17 (40,5)	25,49 [6,83; 95,12]; <0,0001 2,34 [1,61; 3,39]; <0,0001 0,54 [0,38; 0,70]; <0,0001
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	27	12 (44,4)	42	17 (40,5)	1,18 [0,44; 3,13]; 0,7446 1,10 [0,63; 1,92]; 0,7429 0,04 [-0,20; 0,28]; 0,7450
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)					

In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe erreichten 68,3%, der Therapie-naiven Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe 38,1% der Patienten eine SVR 12 Wochen nach Ende der Behandlung. Alle hier betrachteten Effektmaße zeigen einen signifikanten Vorteil zugunsten der DCV-Behandlung an. In Woche 24 nach Ende der Behandlung erhöhte sich in der DCV-Gruppe der Anteil an Patienten mit SVR auf 78,0%; in der Placebo-Gruppe zeigten 40,5% eine SVR<sub>24</sub>. Dabei konnte hinsichtlich aller Effektmaße ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von DCV/PEG-IFNa/RBV beobachtet werden.

Auch bei reiner Berücksichtigung der Nonresponder in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe besteht kein Unterschied hinsichtlich dauerhaftem virologischen Ansprechen zu einer Behandlung mit Placebo/PEG-IFNa/RBV, unabhängig von Response zu Woche vier und zwölf. Die SVR-Raten sind in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe sogar noch höher als in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der hier primär betrachteten Studie AI444042 wurden Patienten eingeschlossen, die ausreichend repräsentativ für die deutsche Bevölkerung der HCV-Genotyp 4-Infizierten sind (siehe 4.3.1.2.1).

Zur Erhebung des Endpunktes wurde ein validierter und objektiver Test (Roche HCV COBAS® TaqMan® v2.0 Test) verwendet, der auch in der deutschen Versorgungspraxis zur Messung der HCV-RNA eingesetzt wird.

Die Behandlung wurde Response-gesteuert durchgeführt, was aktuellen deutschen Leitlinien entspricht. Außerdem wurde gemäß EMA-Leitlinie zur Beurteilung des Erreichens einer SVR eine nicht-nachweisbare HCV-RNA vorausgesetzt. Dabei lag die Nachweisgrenze bei

10 IU/ml, was einem eher konservativen Vorgehen entspricht, da auch andere Tests mit entsprechend höherer Nachweisgrenze von aktuellen Leitlinien empfohlen werden (Sarrazin et al., 2010).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

*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.*

Für Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose wird ergänzend eine Meta-Analyse der Studien AI444042 und AI444010 durchgeführt. Da in Studie AI444010 nur die Patienten, die das Responsekriterium zu Woche 4 und 10 erfüllten, zulassungskonform behandelt wurden, werden lediglich die Patienten aus Studie AI444042, die ebenso das frühe Responsekriterium erfüllten, herangezogen. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

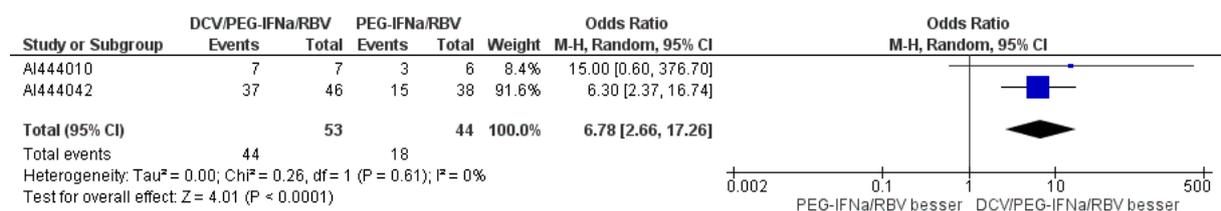


Abbildung 2: Meta-Analyse für SVR<sub>12</sub> aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR)

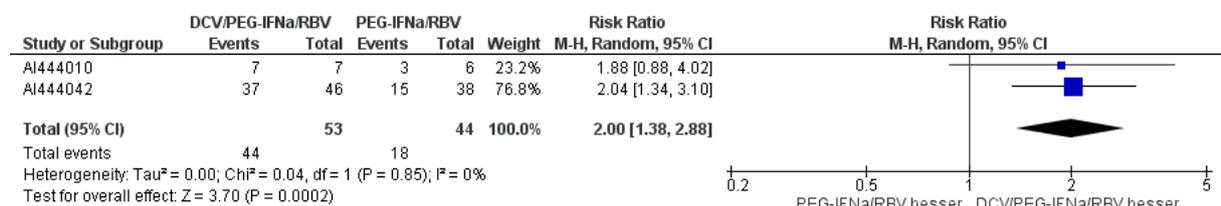


Abbildung 3: Meta-Analyse für SVR<sub>12</sub> aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR)

Die Meta-Analyse der SVR<sub>12</sub> zeigt – bei homogener Datenlage ( $p=0,61$ ;  $I^2=0\%$ ) – einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV gegenüber PEG-IFNa/RBV. Das OR [95%-KI] liegt bei 6,78 [2,66; 17,26] mit  $p<0,0001$ . Mittels eines FEM zeigen sich robuste Ergebnisse.

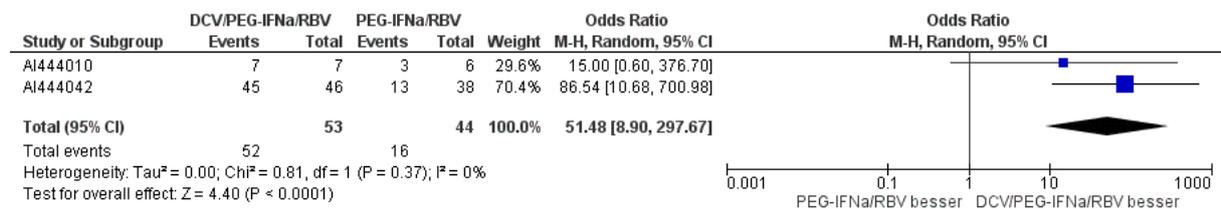


Abbildung 4: Meta-Analyse für SVR<sub>24</sub> aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR)

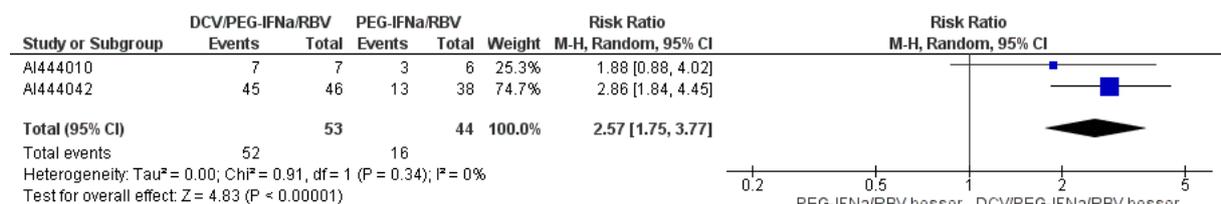


Abbildung 5: Meta-Analyse für SVR<sub>24</sub> aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR)

Die Meta-Analyse der SVR<sub>24</sub> zeigt – bei homogener Datenlage ( $p=0,37$ ;  $I^2=0\%$ ) – einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV gegenüber Placebo/PEG-IFNa/RBV. Das OR [95%-KI] liegt bei 51,48 [8,90; 297,67] mit  $p<0,0001$ . Mittels eines FEM zeigen sich robuste Ergebnisse.

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

#### 4.3.1.3.2 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 4-22: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
AI444010	<p>Gesamtrate UE, d. h. Anteil der Patienten mit mindestens einem UE</p> <p>Gesamtrate SUE, d. h. Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE</p> <p>Anteil der Therapieabbrüche aufgrund UE</p> <p>Todesfälle</p> <p>UE von besonderem Interesse, d. h. Anteil der Patienten mit mindestens einem UE der Kategorien Anämien, Hämatologische Ereignisse, Hautausschläge, psychiatrische Ereignisse, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Fatigue, gastrointestinale Ereignisse, Übelkeit und kardiale Ereignisse. Die UE wurden anhand der Systemorganklasse (SOC) und der Preferred Terms (PT) des Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (MedDRA) erhoben. Andererseits erfolgte die Erfassung anhand besonderer Suchkategorien (Special Search Categories), sog. zusammengesetzter Ereignisse (Hämatologische Ereignisse, Hautausschläge, gastrointestinale Ereignisse). Des Weiteren werden im Rahmen der UE auffällige Hämoglobinwerte dargestellt.</p>
AI444042	<p>Gesamtrate UE, d. h. Anteil der Patienten mit mindestens einem UE</p> <p>Gesamtrate SUE, d. h. Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE</p> <p>Anteil der Therapieabbrüche aufgrund UE</p> <p>Todesfälle</p> <p>UE von besonderem Interesse, d. h. Anteil der Patienten mit mindestens einem UE der Kategorien Anämien, Hämatologische Ereignisse, Hautausschläge, psychiatrische Ereignisse, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Fatigue, gastrointestinale Ereignisse, Übelkeit und kardiale Ereignisse. Die UE wurden anhand der SOC und der PT des MedDRA erhoben. Andererseits erfolgte die Erfassung anhand besonderer Suchkategorien (Special Search Categories), sog. zusammengesetzter Ereignisse (Hämatologische Ereignisse, Hautausschläge, gastrointestinale Ereignisse). Des Weiteren werden im Rahmen der UE auffällige Hämoglobinwerte dargestellt.</p>

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
AI444010	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
AI444042	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Erhebung des Endpunkts UE waren die Endpunkterheber in beiden Studien verblindet. Das ITT-Prinzip wurde jeweils adäquat umgesetzt, da der Endpunkt anhand der modifizierten ITT-Population (alle behandelten Patienten) beziehungsweise anhand aller beobachteten Werte zum Erhebungszeitpunkt erhoben wurde. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Hinsichtlich des Auftretens von UE sind generell keine Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern zu erwarten, es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für UE in Studie AI444010 wird hier dennoch als niedrig bewertet. Auch für Studie AI444042 wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Als relevante UE werden folgende Endpunkte betrachtet:

- Gesamtrate UE, d. h. Anteil der Patienten mit mindestens einem UE
- Gesamtrate SUE, d. h. Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE
- Anteil der Therapieabbrüche aufgrund UE
- Todesfälle
- UE von besonderem Interesse: Anteil der Patienten mit mindestens einem UE der Kategorien Anämien, Hämatologische Ereignisse, Hautausschläge, psychiatrische Ereignisse, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Fatigue, gastrointestinale Ereignisse, Übelkeit und kardiale Ereignisse. Die UE wurden anhand der Systemorganklasse (SOC) und der PT des MedDRA-Systems erhoben. Andererseits erfolgte die Erfassung anhand besonderer Suchkategorien (Special Search Categories), sog. zusammengesetzter Ereignisse (Hämatologische Ereignisse, Hautausschläge, gastrointestinale Ereignisse)

Des Weiteren werden im Rahmen der UE auffällige Hämoglobinwerte dargestellt um ein möglichst vollständiges Bild über die Ergebnisse zu Anämien zu geben.

*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.*

**4.3.1.3.2.1 Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose**

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG- IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Gesamtrate UE</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	69 68 (98,6)	38 36 (94,7)	3,78 [0,33; 43,09]; 0,2845 1,04 [0,96; 1,13]; 0,3349 0,04 [-0,04; 0,11]; 0,3278
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444010	6 6 (100,0)	6 6 (100,0)	- 1,00 [0,73; 1,37]; 1,0000 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	46 45 (97,8)	38 36 (94,7)	2,50 [0,22; 28,69]; 0,4617 1,03 [0,95; 1,13]; 0,4669 0,03 [-0,05; 0,11]; 0,4633
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	23 23 (100,0)	38 36 (94,7)	3,22 [0,15; 70,06]; 0,4569 1,05 [0,98; 1,14]; 0,1573 0,05 [-0,04; 0,15]; 0,2815
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

**AI444010**

Alle Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose der hier betrachteten Zielpopulation der Studie AI444010 berichteten mindestens ein UE. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen anhand des RR und der ARR. Das OR kann nicht berechnet werden.

**AI444042**

Die meisten Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose aus der Studie AI444042 berichteten mindestens ein UE; unter DCV/PEG-IFNa/RBV waren dies 98,6% und unter Placebo/PEG-IFNa/RBV 94,7% der Patienten. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen anhand der hier betrachteten Effektmaße.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Gesamtrate SUE</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	69	7 (10,1)	38	2 (5,3)	2,03 [0,40; 10,31]; 0,3922 1,93 [0,42; 8,82]; 0,3977 0,05 [-0,05; 0,15]; 0,3414
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444010	6	0	6	0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	46	3 (6,5)	38	2 (5,3)	1,26 [0,20; 7,93]; 0,8086 1,24 [0,22; 7,04]; 0,8088 0,01 [-0,09; 0,11]; 0,8064
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	23	4 (17,4)	38	2 (5,3)	3,79 [0,64; 22,61]; 0,1438 3,30 [0,66; 16,64]; 0,1473 0,12 [-0,05; 0,29]; 0,1630
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko					

**AI444010**

In dieser Studie gab es keine SUE unter den Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose.

**AI444042**

In Studie AI444042 berichteten 10,1% der Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV mindestens ein SUE, unter Placebo/PEG-IFNa/RBV 5,3% der Patienten. Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant. Der Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE ist in der Gruppe der Nonresponder höher als in der Gruppe der Responder (6,5% zu 17,4%). Auch hier zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen anhand der hier betrachteten Effektmaße.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG- IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Therapieabbrüche aufgrund UE</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	69 4 (5,8)	38 3 (7,9)	0,72 [0,15; 3,39]; 0,6757 0,73 [0,17; 3,11]; 0,6750 -0,02 [-0,12; 0,08]; 0,6867
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444010	6 0	6 1 (16,7)	0,28 [0,01; 8,42]; 0,4651 0,33 [0,02; 6,76]; 0,4744 -0,17 [-0,53; 0,19]; 0,3627
AI444042	46 0	38 3 (7,9)	0,11 [0,01; 2,18]; 0,1471 0,12 [0,01; 2,22]; 0,1536 -0,08 [-0,17; 0,02]; 0,1011
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	23 4 (17,4)	38 3 (7,9)	2,46 [0,50; 12,14]; 0,2703 2,20 [0,54; 8,97]; 0,2704 0,09 [-0,08; 0,27]; 0,2931
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

**AI444010**

In Studie AI444010 wurde unter den Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose ein Therapieabbruch aufgrund UE (16,7%) in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe berichtet. In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe gab es keinen Therapieabbruch aufgrund UE. Der Gruppenunterschied ist statistisch nicht signifikant.

**AI444042**

In Studie AI444042 brachen 5,8% der Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose unter DCV/PEG-IFNa/RBV die Therapie aufgrund eines UE ab, unter Placebo/PEG-IFNa/RBV waren dies 7,9% der Patienten. Therapieabbrüche aufgrund UE kamen nur in der Gruppe der Nonresponder vor. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG- IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Todesfälle</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	69	0	38	0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444010	6	0	6	0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	46	0	38	0	- - 0,00 [-0,05; 0,05]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	23	0	38	0	- - 0,00 [-0,07; 0,07]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko					

Sowohl in Studie AI444010 als auch in Studie AI444042 traten in der hier betrachteten Zielpopulation der Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose keine Todesfälle auf.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Anämien (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG- IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Anämien (PT): Grad 1-4</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	69	13 (18,8)	38	11 (28,9)	0,57 [0,23; 1,44]; 0,2333 0,65 [0,32; 1,31]; 0,2282 -0,10 [-0,27; 0,07]; 0,2472
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444010	6	1 (16,7)	6	0	3,55 [0,12; 105,82]; 0,4651 3,00 [0,15; 60,88]; 0,4744 0,17 [-0,19; 0,53]; 0,3627
AI444042	46	9 (19,6)	38	11 (28,9)	0,60 [0,22; 1,64]; 0,3174 0,68 [0,31; 1,46]; 0,3181 -0,09 [-0,28; 0,09]; 0,3182
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	23	4 (17,4)	38	11 (28,9)	0,52 [0,14; 1,87]; 0,3144 0,60 [0,22; 1,67]; 0,3278 -0,12 [-0,33; 0,10]; 0,2845
<b>Anämien (PT): Grad 3-4</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	69	4 (5,8)	38	4 (10,5)	0,52 [0,12; 2,22]; 0,3800 0,55 [0,15; 2,08]; 0,3787 -0,05 [-0,16; 0,06]; 0,4082
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444010	6	0	6	0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	46	2 (4,3)	38	4 (10,5)	0,39 [0,07; 2,24]; 0,2883 0,41 [0,08; 2,13]; 0,2913 -0,06 [-0,18; 0,05]; 0,2881
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	23	2 (8,7)	38	4 (10,5)	0,81 [0,14; 4,81]; 0,8163 0,83 [0,16; 4,16]; 0,8168 -0,02 [-0,17; 0,13]; 0,8121
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko					

**AI444010**

In Studie AI444010 wurde in der Zielpopulation der Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose eine Anämie vom Grad 1-2 (16,7%) in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe berichtet. Anämien vom Grad 3-4 traten nicht auf. In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe gab es keine Anämie, der Gruppenunterschied ist statistisch nicht signifikant.

**AI444042**

In Studie AI444042 berichteten 18,8% der Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose unter DCV/PEG-IFNa/RBV mindestens eine Anämie vom Grad 1-4, unter Placebo/PEG-IFNa/RBV waren dies 28,9% der Patienten. Anämien vom Grad 3-4 traten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 5,8% und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 10,5% der Patienten auf. Die Anteile unterscheiden sich zwischen Respondern und Nonrespondern nur wenig. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind jeweils statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für abnormales Hämoglobin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Hämoglobin (Labor): Grad 1-4</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	69	29 (42,0)	38	19 (50,0)	0,72 [0,33; 1,61]; 0,4282 0,84 [0,55; 1,28]; 0,4196 -0,08 [-0,28; 0,12]; 0,4279
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444010	6	3 (50,0)	6	2 (33,3)	2,00 [0,19; 20,61]; 0,5603 1,50 [0,38; 6,00]; 0,5664 0,17 [-0,38; 0,72]; 0,5525
AI444042	46	19 (41,3)	38	19 (50,0)	0,70 [0,30; 1,67]; 0,4261 0,83 [0,52; 1,32]; 0,4244 -0,09 [-0,30; 0,13]; 0,4244
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	23	10 (43,5)	38	19 (50,0)	0,77 [0,27; 2,18]; 0,6214 0,87 [0,49; 1,53]; 0,6273 -0,07 [-0,32; 0,19]; 0,6196
<b>Hämoglobin (Labor): Grad 3-4</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	69	6 (8,7)	38	4 (10,5)	0,81 [0,21; 3,07]; 0,7559 0,83 [0,25; 2,75]; 0,7553 -0,02 [-0,14; 0,10]; 0,7612

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	46      3 (6,5)	38      4 (10,5)	0,59 [0,12; 2,83]; 0,5123 0,62 [0,15; 2,60]; 0,5129 -0,04 [-0,16; 0,08]; 0,5161
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	23      3 (13,0)	38      4 (10,5)	1,27 [0,26; 6,29]; 0,7654 1,24 [0,30; 5,05]; 0,7648 0,03 [-0,14; 0,19]; 0,7700
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

**AI444010**

In Studie AI444010 wurde in der Zielpopulation der Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose bei drei von sechs Patienten (50,0%) in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe mindestens ein abnormaler Hämoglobinwert vom Grad 1-2 beobachtet, in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei zwei von sechs Patienten (33,3%). Der Gruppenunterschied ist statistisch nicht signifikant. Abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 3-4 traten nicht auf.

**AI444042**

In Studie AI444042 traten unter DCV/PEG-IFNa/RBV bei 42,0% der Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose mindestens ein abnormaler Hämoglobinwert vom Grad 1-4 auf, unter Placebo/PEG-IFNa/RBV bei 50,0% der Patienten. Abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 3-4 wurden in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 8,7%, in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 10,5% der Patienten beobachtet. Die Anteile unterscheiden sich zwischen Respondern und Nonrespondern nur wenig. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für hämatologische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt): Pancytopenie</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	69	0	38	1 (2,6)	0,18 [0,01; 4,52]; 0,2971 0,18 [0,01; 4,42]; 0,2972 -0,03 [-0,09; 0,04]; 0,4166
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444010	6	0	6	0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	46	0	38	1 (2,6)	0,27 [0,01; 6,79]; 0,4253 0,28 [0,01; 6,58]; 0,4263 -0,03 [-0,09; 0,04]; 0,4421
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	23	0	38	1 (2,6)	0,53 [0,02; 13,61]; 0,7027 0,55 [0,02; 12,86]; 0,7074 -0,03 [-0,11; 0,06]; 0,5349
<b>Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	69	2 (2,9)	38	0	2,85 [0,13; 60,95]; 0,5024 2,77 [0,14; 56,23]; 0,5072 0,03 [-0,03; 0,08]; 0,3104
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444010	6	1 (16,7)	6	0	3,55 [0,12; 105,82]; 0,4651 3,00 [0,15; 60,88]; 0,4744 0,17 [-0,19; 0,53]; 0,3627
AI444042	46	2 (4,3)	38	0	4,33 [0,20; 92,89]; 0,3493 4,14 [0,20; 83,67]; 0,3543 0,04 [-0,03; 0,12]; 0,2446
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	23	0	38	0	- - 0,00 [-0,07; 0,07]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko					

**AI444010**

In Studie AI444010 traten in der Zielpopulation der Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose keine Pancytopenien auf, eine Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion trat bei einem Patienten (16,7%) der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe auf; der Gruppenunterschied ist statistisch nicht signifikant.

**AI444042**

In Studie AI444042 berichtete ein Therapie-naiver Patient ohne Zirrhose unter Placebo/PEG-IFNa/RBV eine Pancytopenie. Mindestens eine Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion trat in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei zwei Patienten (2,9%) auf. Bei diesen beiden Patienten handelt es sich um Responder. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Hautausschläge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Hautausschläge (zusammengesetzt): Grad 1-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	69 18 (26,1)	38 13 (34,2)	0,68 [0,29; 1,60]; 0,3766 0,76 [0,42; 1,38]; 0,3706 -0,08 [-0,26; 0,10]; 0,3843
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444010	6 0	6 1 (16,7)	0,28 [0,01; 8,42]; 0,4651 0,33 [0,02; 6,76]; 0,4744 -0,17 [-0,53; 0,19]; 0,3627
AI444042	46 14 (30,4)	38 13 (34,2)	0,84 [0,34; 2,11]; 0,7124 0,89 [0,48; 1,65]; 0,7119 -0,04 [-0,24; 0,16]; 0,7129
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	23 4 (17,4)	38 13 (34,2)	0,40 [0,11; 1,44]; 0,1627 0,51 [0,19; 1,37]; 0,1821 -0,17 [-0,38; 0,05]; 0,1273
<b>Hautausschläge (zusammengesetzt): Grad 3-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	69 1 (1,4)	38 0	1,69 [0,07; 42,41]; 0,7508 1,66 [0,07; 39,81]; 0,7540 0,01 [-0,03; 0,06]; 0,5618

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	46      1 (2,2)	38      0	2,54 [0,10; 64,12]; 0,5718 2,48 [0,10; 59,25]; 0,5740 0,02 [-0,04; 0,08]; 0,4878
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	23      0	38      0	- - 0,00 [-0,07; 0,07]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

**AI444010**

In Studie AI444010 berichtete in der Zielpopulation ein Placebo/PEG-IFNa/RBV-Patient ohne Zirrhose (16,7%) einen Hautausschlag vom Grad 1-2. Hautausschläge vom Grad 3-4 traten nicht auf. Der Gruppenunterschied ist statistisch nicht signifikant.

**AI444042**

In Studie AI444042 berichteten 26,1% der Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose unter DCV/PEG-IFNa/RBV Hautausschläge vom Grad 1-4 und 34,2% der Patienten unter Placebo/PEG-IFNa/RBV Hautausschläge vom Grad 1-2. Der Anteil in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe unter den Respondern lag bei 30,4% und unter den Nonrespondern bei 17,4%. Hautausschläge vom Grad 3-4 traten bei einem Patienten (1,4%) in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe auf. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für psychiatrische Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Psychiatrische Ereignisse (SOC): Grad 1-4</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	69	24 (34,8)	38	11 (28,9)	1,31 [0,55; 3,09]; 0,5386 1,20 [0,66; 2,18]; 0,5444 0,06 [-0,12; 0,24]; 0,5316
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444010	6	1 (16,7)	6	3 (50,0)	0,20 [0,01; 2,91]; 0,2388 0,33 [0,05; 2,37]; 0,2719 -0,33 [-0,83; 0,17]; 0,1904
AI444042	46	16 (34,8)	38	11 (28,9)	1,31 [0,52; 3,31]; 0,5691 1,20 [0,64; 2,27]; 0,5716 0,06 [-0,14; 0,26]; 0,5661
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	23	8 (34,8)	38	11 (28,9)	1,31 [0,52; 3,31]; 0,5691 1,20 [0,64; 2,27]; 0,5716 0,06 [-0,14; 0,26]; 0,5661
<b>Psychiatrische Ereignisse (SOC): Grad 3-4</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	69	0	38	0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444010	6	0	6	0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	46	0	38	0	- - 0,00 [-0,05; 0,05]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	23	0	38	0	- - 0,00 [-0,07; 0,07]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)					

**AI444010**

In Studie AI444010 traten in der Zielpopulation der Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose unter DCV/PEG-IFNa/RBV bei einem Patienten (16,7%) psychiatrische Ereignisse vom Grad 1-2 auf, unter Placebo/PEG-IFNa/RBV bei drei von sechs Patienten (50,0%). Der Gruppenunterschied ist statistisch nicht signifikant. Psychiatrische Ereignisse vom Grad 3-4 wurden nicht beobachtet.

**AI444042**

In Studie AI444042 berichteten 34,8% der Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV und 28,9% der Patienten unter Placebo/PEG-IFNa/RBV mindestens ein psychiatrisches Ereignis vom Grad 1-2. Die Anteile sind in den Gruppen der Responder und Nonresponder gleich. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant. Psychiatrische Ereignisse vom Grad 3-4 wurden nicht beobachtet.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC): Grad 1-4</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	69	15 (21,7)	38	13 (34,2)	0,53 [0,22; 1,29]; 0,1631 0,64 [0,34; 1,19]; 0,1573 -0,12 [-0,30; 0,05]; 0,1733
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444010	6	2 (33,3)	6	1 (16,7)	2,50 [0,16; 38,60]; 0,5117 2,00 [0,24; 16,61]; 0,5210 0,17 [-0,31; 0,65]; 0,4969
AI444042	46	11 (23,9)	38	13 (34,2)	0,60 [0,23; 1,57]; 0,3004 0,70 [0,35; 1,38]; 0,3008 -0,10 [-0,30; 0,09]; 0,3002
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	23	4 (17,4)	38	13 (34,2)	0,40 [0,11; 1,44]; 0,1627 0,51 [0,19; 1,37]; 0,1821 -0,17 [-0,38; 0,05]; 0,1273

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC): Grad 3-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	69      0	38      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	46      0	38      0	- - 0,00 [-0,05; 0,05]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	23      0	38      0	- - 0,00 [-0,07; 0,07]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)			

**AI444010**

In Studie AI444010 traten in der Zielpopulation unter DCV/PEG-IFNa/RBV bei zwei von sechs Patienten (33,3%) Infektionen oder parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-2 auf, unter Placebo/PEG-IFNa/RBV bei einem von sechs Patienten (16,7%). Der Gruppenunterschied ist statistisch nicht signifikant. Infektionen oder parasitäre Erkrankungen vom Grad 3-4 wurden nicht beobachtet.

**AI444042**

In Studie AI444042 berichteten 21,7% der Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV und 34,2% der Patienten unter Placebo/PEG-IFNa/RBV mindestens eine Infektion oder parasitäre Erkrankung vom Grad 1-2. Die Anteile sind in den Gruppen der Responder und Nonresponder in etwa gleich. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant. Infektionen oder parasitäre Erkrankungen vom Grad 3-4 wurde nicht beobachtet.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Fatigue (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Fatigue (PT): Grad 1-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	69      4 (5,8)	38      6 (15,8)	0,33 [0,09; 1,25]; 0,1017 0,37 [0,11; 1,22]; 0,1022 -0,10 [-0,23; 0,03]; 0,1271
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444010	6      2 (33,3)	6      3 (50,0)	0,50 [0,05; 5,15]; 0,5603 0,67 [0,17; 2,67]; 0,5664 -0,17 [-0,72; 0,38]; 0,5525
AI444042	46      3 (6,5)	38      6 (15,8)	0,37 [0,09; 1,60]; 0,1843 0,41 [0,11; 1,54]; 0,1884 -0,09 [-0,23; 0,04]; 0,1821
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	23      1 (4,3)	38      6 (15,8)	0,24 [0,03; 2,16]; 0,2038 0,28 [0,04; 2,14]; 0,2182 -0,11 [-0,26; 0,03]; 0,1163
<b>Fatigue (PT): Grad 3-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	69      0	38      1 (2,6)	0,18 [0,01; 4,52]; 0,2971 0,18 [0,01; 4,42]; 0,2972 -0,03 [-0,09; 0,04]; 0,4166
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	46      0	38      1 (2,6)	0,27 [0,01; 6,79]; 0,4253 0,28 [0,01; 6,58]; 0,4263 -0,03 [-0,09; 0,04]; 0,4421
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	23      0	38      1 (2,6)	0,53 [0,02; 13,61]; 0,7027 0,55 [0,02; 12,86]; 0,7074 -0,03 [-0,11; 0,06]; 0,5349
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

**AI444010**

In Studie AI444010 trat in der Zielpopulation unter DCV/PEG-IFNa/RBV bei zwei von sechs Patienten (33,3%) Fatigue vom Grad 1-2 auf, unter Placebo/PEG-IFNa/RBV bei drei von sechs Patienten (50,0%). Der Gruppenunterschied ist statistisch nicht signifikant. Fatigue vom Grad 3-4 wurde nicht beobachtet.

**AI444042**

In Studie AI444042 berichteten 5,8% der Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV Fatigue vom Grad 1-2 und 15,8% der Patienten unter Placebo/PEG-IFNa/RBV Fatigue vom Grad 1-4. Die Anteile sind in der Gruppe der Responder und der Nonresponder in etwa gleich. Fatigue vom Grad 3-4 trat bei einem Patienten (2,6%) in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe auf. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für gastrointestinale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): gesamt</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	69      15 (21,7)	38      8 (21,1)	1,04 [0,40; 2,74]; 0,9341 1,03 [0,48; 2,21]; 0,9342 0,01 [-0,16; 0,17]; 0,9338
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444010	6      0	6      0	- -
AI444042	46      7 (15,2)	38      8 (21,1)	0,67 [0,22; 2,06]; 0,4886 0,72 [0,29; 1,81]; 0,4887 -0,06 [-0,22; 0,11]; 0,4910
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	23      8 (34,8)	38      8 (21,1)	2,00 [0,63; 6,38]; 0,2413 1,65 [0,72; 3,80]; 0,2369 0,14 [-0,10; 0,37]; 0,2499
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 1-4 anorektale Störungen</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	69      4 (5,8)	38      3 (7,9)	0,72 [0,15; 3,39]; 0,6757 0,73 [0,17; 3,11]; 0,6750 -0,02 [-0,12; 0,08]; 0,6867

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	46      3 (6,5)	38      3 (7,9)	0,81 [0,15; 4,29]; 0,8081 0,83 [0,18; 3,86]; 0,8081 -0,01 [-0,13; 0,10]; 0,8094
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	23      1 (4,3)	38      3 (7,9)	0,53 [0,05; 5,42]; 0,5929 0,55 [0,06; 4,99]; 0,5956 -0,04 [-0,16; 0,08]; 0,5610
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 anorektale Störungen</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	69      0	38      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	46      0	38      0	- - 0,00 [-0,05; 0,05]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	23      0	38      0	- - 0,00 [-0,07; 0,07]; 1,0000
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 1-4 gastrointestinale Störungen</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	69      11 (15,9)	38      6 (15,8)	1,01 [0,34; 2,99]; 0,9835 1,01 [0,41; 2,51]; 0,9835 0,00 [-0,14; 0,15]; 0,9835
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
AI444042	46	4 (8,7)	38	6 (15,8)	0,51 [0,13; 1,95]; 0,3240 0,55 [0,17; 1,81]; 0,3258 -0,07 [-0,21; 0,07]; 0,3264
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	23	7 (30,4)	38	6 (15,8)	2,33 [0,67; 8,10]; 0,1821 1,93 [0,74; 5,03]; 0,1801 0,15 [-0,07; 0,37]; 0,1938
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 gastrointestinale Störungen</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	69	0	38	0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444010	6	0	6	0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	46	0	38	0	- - 0,00 [-0,05; 0,05]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	23	0	38	0	- - 0,00 [-0,07; 0,07]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko					

**AI444010**

In Studie AI444010 traten in der hier betrachteten Zielpopulation der Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose keine gastrointestinalen Ereignisse auf.

**AI444042**

In Studie AI444042 berichteten 21,7% der Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose unter DCV/PEG-IFNa/RBV und 21,1% der Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose unter Placebo/PEG-IFNa/RBV von einem gastrointestinalen Ereignis. Dieser Anteil ist unter den Nonrespondern in der DCV-Gruppe etwas höher als unter den Respondern. Bei 5,8% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und 7,9% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe trat mindestens eine anorektale Störung vom Grad 1-2 auf. Des Weiteren berichteten 15,9% der Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV und 15,8% der Patienten unter

Placebo/PEG-IFNa/RBV mindestens eine gastrointestinale Störung vom Grad 1-2. Anorektale Störungen vom Grad 3-4 und gastrointestinale Störungen vom Grad 3-4 wurden nicht beobachtet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Übelkeit (PT): Grad 1-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	69      9 (13,0)	38      5 (13,2)	0,99 [0,31; 3,20]; 0,9866 0,99 [0,36; 2,75]; 0,9866 0,00 [-0,13; 0,13]; 0,9866
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	46      4 (8,7)	38      5 (13,2)	0,63 [0,16; 2,53]; 0,5131 0,66 [0,19; 2,29]; 0,5136 -0,04 [-0,18; 0,09]; 0,5166
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	23      5 (21,7)	38      5 (13,2)	1,83 [0,47; 7,19]; 0,3845 1,65 [0,54; 5,10]; 0,3823 0,09 [-0,11; 0,29]; 0,4002
<b>Übelkeit (PT): Grad 3-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	69      0	38      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	46      0	38      0	- - 0,00 [-0,05; 0,05]; 1,0000

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	23      0	38      0	- - 0,00 [-0,07; 0,07]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

**AI444010**

In Studie AI444010 trat in der Zielpopulation keine Übelkeit vom Grad 1-4 auf.

**AI444042**

In Studie AI444042 berichteten 13,0% der Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV und 13,2% der Patienten unter Placebo/PEG-IFNa/RBV Übelkeit vom Grad 1-2. Dieser Anteil ist unter den Nonrespondern in der DCV-Gruppe etwas höher als unter den Respondern. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant. Übelkeit vom Grad 3-4 wurde nicht beobachtet.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für kardiale Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Kardiale Ereignisse (SOC): Grad 1-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	69      2 (2,9)	38      2 (5,3)	0,54 [0,07; 3,98]; 0,5430 0,55 [0,08; 3,75]; 0,5425 -0,02 [-0,10; 0,06]; 0,5686
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	46      2 (4,3)	38      2 (5,3)	0,82 [0,11; 6,10]; 0,8448 0,83 [0,12; 5,59]; 0,8448 -0,01 [-0,10; 0,08]; 0,8458

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	23      0	38      2 (5,3)	0,31 [0,01; 6,76]; 0,4569 0,33 [0,02; 6,53]; 0,4649 -0,05 [-0,15; 0,04]; 0,2815
<b>Kardiale Ereignisse (SOC): Grad 3-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	69      0	38      1 (2,6)	0,18 [0,01; 4,52]; 0,2971 0,18 [0,01; 4,42]; 0,2972 -0,03 [-0,09; 0,04]; 0,4166
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	46      0	38      1 (2,6)	0,27 [0,01; 6,79]; 0,4253 0,28 [0,01; 6,58]; 0,4263 -0,03 [-0,09; 0,04]; 0,4421
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	23      0	38      1 (2,6)	0,53 [0,02; 13,61]; 0,7027 0,55 [0,02; 12,86]; 0,7074 -0,03 [-0,11; 0,06]; 0,5349
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)			

**AI444010**

In Studie AI444010 traten in der Zielpopulation der Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose keine kardialen Ereignisse vom Grad 1-4 auf.

**AI444042**

In Studie AI444042 berichteten 2,9% der Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV mindestens ein kardiales Ereignis vom Grad 1-2 und 5,3% der Patienten unter Placebo/PEG-IFNa/RBV mindestens ein kardiales Ereignis vom Grad 1-4. Mindestens ein kardiales Ereignis vom Grad 3-4 trat bei einem Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe auf. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant.

**Betrachtung der unerwünschten Ereignisse mit gleicher Behandlungsdauer**

In Studie AI444042 wurden Patienten mit undetektierbarer HCV-RNA zu Behandlungswoche 4 und 12 für 24 Wochen mit DCV/PEG-IFNa/RBV behandelt und damit kürzer als Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe, die 48 Wochen behandelt werden. Auch in Studie

AI444010 werden Responder in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe 24 Wochen und Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe 48 Wochen behandelt. Die kürzere Behandlungsdauer ist einer der Vorteile, die eine Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV gegenüber der reinen dualen Therapie aufweist. Dennoch werden die beiden Therapieoptionen im Folgenden unter Berücksichtigung der gleichen Beobachtungsdauer verglichen. Dabei wurde die Erfassung der UE in der DCV- und in der Placebo-Gruppe auf Woche 24 eingeschränkt um vergleichbare Behandlungsdauern zu gewährleisten. Die UE der Responder mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen wurden in der Follow-up-Phase nicht erfasst, deshalb ist es nicht möglich, in den DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppen der beiden Studien die UE über 48 Wochen darzustellen. In den folgenden Tabellen werden deshalb die UE bis Behandlungswoche 24 dargestellt, um den Vergleich über gleiche Therapiedauern in allen Gruppen vornehmen zu können.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Gesamtrate UE</b>					
AI444010	6	6 (100,0)	6	6 (100,0)	- 1,00 [0,73; 1,37]; 1,0000 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	69	68 (98,6)	38	36 (94,7)	3,78 [0,33; 43,09]; 0,2845 1,04 [0,96; 1,13]; 0,3349 0,04 [-0,04; 0,11]; 0,3278
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 4-39: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Gesamtrate SUE</b>					
AI444010	6	0	6	0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	69	7 (10,1)	38	2 (5,3)	2,03 [0,40; 10,31]; 0,3922 1,93 [0,42; 8,82]; 0,3977 0,05 [-0,05; 0,15]; 0,3414

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

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Therapieabbrüche aufgrund UE</b>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	69      4 (5,8)	38      2 (5,3)	1,11 [0,19; 6,35]; 0,9086 1,10 [0,21; 5,74]; 0,9087 0,01 [-0,08; 0,10]; 0,9073
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Todesfälle</b>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	69      0	38      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Anämien (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Anämien (PT): Grad 1-4</b>			
AI444010	6      1 (16,7)	6      0	3,55 [0,12; 105,82]; 0,4651 3,00 [0,15; 60,88]; 0,4744 0,17 [-0,19; 0,53]; 0,3627
AI444042	69      13 (18,8)	38      10 (26,3)	0,65 [0,25; 1,67]; 0,3696 0,72 [0,35; 1,48]; 0,3651 -0,07 [-0,24; 0,09]; 0,3822
<b>Anämien (PT): Grad 3-4</b>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	69      4 (5,8)	38      4 (10,5)	0,52 [0,12; 2,22]; 0,3800 0,55 [0,15; 2,08]; 0,3787 -0,05 [-0,16; 0,06]; 0,4082
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; RR: Relatives			

Tabelle 4-43: Ergebnisse für abnormales Hämoglobin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Hämoglobin (Labor): Grad 1-4</b>			
AI444010	6      3 (50,0)	6      1 (16,7)	5,00 [0,34; 72,77]; 0,2388 3,00 [0,42; 21,30]; 0,2719 0,33 [-0,17; 0,83]; 0,1904
AI444042	69      29 (42,0)	38      18 (47,4)	0,81 [0,36; 1,79]; 0,5946 0,89 [0,57; 1,37]; 0,5899 -0,05 [-0,25; 0,14]; 0,5951
<b>Hämoglobin (Labor): Grad 3-4</b>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000

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

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
AI444042	69 6 (8,7)	38 4 (10,5)	0,81 [0,21; 3,07]; 0,7559 0,83 [0,25; 2,75]; 0,7553 -0,02 [-0,14; 0,10]; 0,7612
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-44: Ergebnisse für hämatologische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt): Pancytopenie</b>			
AI444010	6 0	6 0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	69 0	38 1 (2,6)	0,18 [0,01; 4,52]; 0,2971 0,18 [0,01; 4,42]; 0,2972 -0,03 [-0,09; 0,04]; 0,4166
<b>Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion</b>			
AI444010	6 1 (16,7)	6 0	3,55 [0,12; 105,82]; 0,4651 3,00 [0,15; 60,88]; 0,4744 0,17 [-0,19; 0,53]; 0,3627
AI444042	69 2 (2,9)	38 0	2,85 [0,13; 60,95]; 0,5024 2,77 [0,14; 56,23]; 0,5072 0,03 [-0,03; 0,08]; 0,3104
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Hautausschläge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Hautausschläge (zusammengesetzt): Grad 1-4</b>			
AI444010	6 0	6 1 (16,7)	0,28 [0,01; 8,42]; 0,4651 0,33 [0,02; 6,76]; 0,4744 -0,17 [-0,53; 0,19]; 0,3627

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

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
AI444042	69      17 (24,6)	38      10 (26,3)	0,92 [0,37; 2,27]; 0,8484 0,94 [0,48; 1,84]; 0,8479 -0,02 [-0,19; 0,16]; 0,8492
<b>Hautausschläge (zusammengesetzt): Grad 3-4</b>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	69      1 (1,4)	38      0	1,69 [0,07; 42,41]; 0,7508 1,66 [0,07; 39,81]; 0,7540 0,01 [-0,03; 0,06]; 0,5618
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-46: Ergebnisse für psychiatrische Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Psychiatrische Ereignisse (SOC): Grad 1-4</b>			
AI444010	6      1 (16,7)	6      2 (33,3)	0,40 [0,03; 6,18]; 0,5117 0,50 [0,06; 4,15]; 0,5210 -0,17 [-0,65; 0,31]; 0,4969
AI444042	69      24 (34,8)	38      9 (23,7)	1,72 [0,70; 4,21]; 0,2368 1,47 [0,76; 2,83]; 0,2508 0,11 [-0,06; 0,29]; 0,2159
<b>Psychiatrische Ereignisse (SOC): Grad 3-4</b>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	69      0	38      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)			

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC): Grad 1-4</b>			
AI444010	6      2 (33,3)	6      1 (16,7)	2,50 [0,16; 38,60]; 0,5117 2,00 [0,24; 16,61]; 0,5210 0,17 [-0,31; 0,65]; 0,4969
AI444042	69      14 (20,3)	38      13 (34,2)	0,49 [0,20; 1,19]; 0,1160 0,59 [0,31; 1,13]; 0,1112 -0,14 [-0,32; 0,04]; 0,1258
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC): Grad 3-4</b>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	69      0	38      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)			

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Fatigue (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Fatigue (PT): Grad 1-4</b>			
AI444010	6      2 (33,3)	6      3 (50,0)	0,50 [0,05; 5,15]; 0,5603 0,67 [0,17; 2,67]; 0,5664 -0,17 [-0,72; 0,38]; 0,5525
AI444042	69      4 (5,8)	38      6 (15,8)	0,33 [0,09; 1,25]; 0,1017 0,37 [0,11; 1,22]; 0,1022 -0,10 [-0,23; 0,03]; 0,1271
<b>Fatigue (PT): Grad 3-4</b>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
AI444042	69      0	38      1 (2,6)	0,18 [0,01; 4,52]; 0,2971 0,18 [0,01; 4,42]; 0,2972 -0,03 [-0,09; 0,04]; 0,4166
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-49: Ergebnisse für gastrointestinale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): gesamt</b>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	69      14 (20,3)	38      7 (18,4)	1,13 [0,41; 3,09]; 0,8159 1,10 [0,49; 2,49]; 0,8165 0,02 [-0,14; 0,17]; 0,8138
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 1-4 anorektale Störungen</b>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	69      4 (5,8)	38      3 (7,9)	0,72 [0,15; 3,39]; 0,6757 0,73 [0,17; 3,11]; 0,6750 -0,02 [-0,12; 0,08]; 0,6867
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 anorektale Störungen</b>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	69      0	38      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 1-4 gastrointestinale Störungen</b>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000

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

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
AI444042	69      10 (14,5)	38      5 (13,2)	1,12 [0,35; 3,55]; 0,8491 1,10 [0,41; 2,99]; 0,8495 0,01 [-0,12; 0,15]; 0,8473
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 gastrointestinale Störungen</b>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	69      0	38      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Übelkeit (PT): Grad 1-4</b>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	69      8 (11,6)	38      5 (13,2)	0,87 [0,26; 2,86]; 0,8128 0,88 [0,31; 2,51]; 0,8124 -0,02 [-0,15; 0,12]; 0,8155
<b>Übelkeit (PT): Grad 3-4</b>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	69      0	38      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-51: Ergebnisse für kardiale Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Kardiale Ereignisse (SOC): Grad 1-4</b>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	69      1 (1,4)	38      1 (2,6)	0,54 [0,03; 8,95]; 0,6702 0,55 [0,04; 8,56]; 0,6700 -0,01 [-0,07; 0,05]; 0,6904
<b>Kardiale Ereignisse (SOC): Grad 3-4</b>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	69      0	38      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)			

Bei Betrachtung der UE über die ersten 24 Wochen der Behandlung erkennt man nur marginale Unterschiede zu den Ergebnissen bei Betrachtung der in der Studie präspezifizierte Behandlungsdauern (24 bzw. 48 Wochen DCV/PEG-IFNa/RBV und 48 Wochen Placebo/PEG-IFNa/RBV). Änderungen der Aussagen zu UE (z. B. signifikant versus nicht signifikant) können nicht beobachtet werden. Es wird somit davon ausgegangen, dass die unterschiedliche Behandlungsdauer der beiden Therapieoptionen keinen Einfluss auf die Rate der UE hat.

**4.3.1.3.2.2 Therapie-naive Patienten mit Zirrhose**

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Gesamtrate UE</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      8 (88,9)	4      4 (100,0)	0,63 [0,02; 18,84]; 0,7896 0,89 [0,72; 1,11]; 0,3176 -0,11 [-0,45; 0,23]; 0,5263
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      6 (100,0)	4      4 (100,0)	- 1,00 [0,67; 1,48]; 1,0000 0,00 [-0,32; 0,32]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      2 (66,7)	4      4 (100,0)	0,19 [0,01; 6,48]; 0,3524 0,71 [0,37; 1,39]; 0,3196 -0,33 [-0,88; 0,21]; 0,2284
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Die meisten Therapie-naiven Patienten mit Zirrhose aus der Studie AI444042 berichteten mindestens ein UE, unter DCV/PEG-IFNa/RBV 88,9% und unter Placebo/PEG-IFNa/RBV 100% der Patienten. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen anhand der hier betrachteten Effektmaße.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Gesamtrate SUE</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      1 (11,1)	4      0	1,59 [0,05; 47,52]; 0,7896 1,42 [0,07; 28,48]; 0,8183 0,11 [-0,23; 0,45]; 0,5263
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      1 (16,7)	4      0	2,45 [0,08; 76,13]; 0,6084 2,08 [0,11; 40,34]; 0,6292 0,17 [-0,24; 0,57]; 0,4164
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

In Studie AI444042 berichtet ein Therapie-naiver Patient mit Zirrhose (11,1%) unter DCV/PEG-IFNa/RBV mindestens ein SUE, bei diesem Patienten handelt es sich um einen Responder. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Therapieabbrüche aufgrund UE</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000

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

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      0	4      0	- - 0,00 [-0,32; 0,32]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

In Studie AI444042 traten unter den Therapie-naiven Patienten mit Zirrhose keine Therapieabbrüche aufgrund UE auf.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Todesfälle</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      0	4      0	- - 0,00 [-0,32; 0,32]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

In Studie AI444042 traten unter den Therapie-naiven Patienten mit Zirrhose keine Todesfälle auf.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Anämien (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Anämien (PT): Grad 1-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      4 (44,4)	4      1 (25,0)	2,40 [0,18; 32,88]; 0,5121 1,78 [0,28; 11,28]; 0,5417 0,19 [-0,34; 0,73]; 0,4757
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      4 (66,7)	4      1 (25,0)	6,00 [0,35; 101,57]; 0,2145 2,67 [0,45; 15,96]; 0,2826 0,42 [-0,15; 0,98]; 0,1503
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      1 (25,0)	0,33 [0,01; 11,34]; 0,5415 0,43 [0,02; 7,63]; 0,5642 -0,25 [-0,77; 0,27]; 0,3424
<b>Anämien (PT): Grad 3-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      1 (11,1)	4      0	1,59 [0,05; 47,52]; 0,7896 1,42 [0,07; 28,48]; 0,8183 0,11 [-0,23; 0,45]; 0,5263
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      1 (16,7)	4      0	2,45 [0,08; 76,13]; 0,6084 2,08 [0,11; 40,34]; 0,6292 0,17 [-0,24; 0,57]; 0,4164
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

In Studie AI444042 berichteten 44,4% der Therapie-naiven Patienten mit Zirrhose unter DCV/PEG-IFNa/RBV mindestens eine Anämie vom Grad 1-4, unter Placebo/PEG-

IFNa/RBV 25,0% der Patienten mindestens eine Anämie vom Grad 1-2. Anämien vom Grad 3-4 traten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei einem Patienten (11,1%) auf. Bei den Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe mit mindestens einer Anämie handelte es sich um Responder. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für abnormales Hämoglobin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Hämoglobin (Labor): Grad 1-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      5 (55,6)	4      1 (25,0)	3,75 [0,27; 51,37]; 0,3223 2,22 [0,37; 13,38]; 0,3833 0,31 [-0,23; 0,84]; 0,2623
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      4 (66,7)	4      1 (25,0)	6,00 [0,35; 101,57]; 0,2145 2,67 [0,45; 15,96]; 0,2826 0,42 [-0,15; 0,98]; 0,1503
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      1 (33,3)	4      1 (25,0)	1,50 [0,06; 40,63]; 0,8096 1,33 [0,13; 13,74]; 0,8090 0,08 [-0,60; 0,76]; 0,8106
<b>Hämoglobin (Labor): Grad 3-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      1 (11,1)	4      0	1,59 [0,05; 47,52]; 0,7896 1,42 [0,07; 28,48]; 0,8183 0,11 [-0,23; 0,45]; 0,5263
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      1 (16,7)	4      0	2,45 [0,08; 76,13]; 0,6084 2,08 [0,11; 40,34]; 0,6292 0,17 [-0,24; 0,57]; 0,4164
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

In Studie AI444042 traten unter DCV/PEG-IFNa/RBV bei 55,6% der Therapie-naiven Patienten mit Zirrhose mindestens ein abnormaler Hämoglobinwert vom Grad 1-4 auf, unter Placebo/PEG-IFNa/RBV bei traten 25,0% mindestens ein abnormaler Hämoglobinwert vom Grad 1-2 auf. Abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 3-4 wurde bei einem Patienten (11,1%) in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe beobachtet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für hämatologische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt): Pancytopenie</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      0	4      0	- - 0,00 [-0,32; 0,32]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000
<b>Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      0	4      0	- - 0,00 [-0,32; 0,32]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

In Studie AI444042 wurde bei den Therapie-naiven Patienten mit Zirrhose weder eine Pancytopenie noch eine Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion beobachtet.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Hautausschläge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Hautausschläge (zusammengesetzt): Grad 1-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      4 (44,4)	4      1 (25,0)	2,40 [0,18; 32,88]; 0,5121 1,78 [0,28; 11,28]; 0,5417 0,19 [-0,34; 0,73]; 0,4757
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      2 (33,3)	4      1 (25,0)	1,50 [0,09; 25,39]; 0,7788 1,33 [0,17; 10,25]; 0,7822 0,08 [-0,48; 0,65]; 0,7736
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      2 (66,7)	4      1 (25,0)	6,00 [0,22; 162,53]; 0,2871 2,67 [0,41; 17,42]; 0,3056 0,42 [-0,26; 1,10]; 0,2309
<b>Hautausschläge (zusammengesetzt): Grad 3-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      0	4      0	- - 0,00 [-0,32; 0,32]; 1,0000

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

In Studie AI444042 berichteten 44,4% der Therapie-naiven Patienten mit Zirrhose unter DCV/PEG-IFNa/RBV und 25,0% der Therapie-naiven Patienten mit Zirrhose unter Placebo/PEG-IFNa/RBV Hautausschläge vom Grad 1-2. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant. Hautausschläge vom Grad 3-4 wurden nicht beobachtet.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für psychiatrische Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Psychiatrische Ereignisse (SOC): Grad 1-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      2 (22,2)	4      1 (25,0)	0,86 [0,05; 13,48]; 0,9127 0,89 [0,11; 7,20]; 0,9121 -0,03 [-0,53; 0,48]; 0,9139
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      2 (33,3)	4      1 (25,0)	1,50 [0,09; 25,39]; 0,7788 1,33 [0,17; 10,25]; 0,7822 0,08 [-0,48; 0,65]; 0,7736
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      1 (25,0)	0,33 [0,01; 11,34]; 0,5415 0,43 [0,02; 7,63]; 0,5642 -0,25 [-0,77; 0,27]; 0,3424

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Psychiatrische Ereignisse (SOC): Grad 3-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      0	4      0	- - 0,00 [-0,32; 0,32]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)			

In Studie AI444042 berichteten 22,2% der Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV und 25,0% der Patienten unter Placebo/PEG-IFNa/RBV mindestens ein psychiatrisches Ereignis vom Grad 1-2. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant. Psychiatrische Ereignisse vom Grad 3-4 wurden nicht beobachtet.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC): Grad 1-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      2 (22,2)	4      1 (25,0)	0,86 [0,05; 13,48]; 0,9127 0,89 [0,11; 7,20]; 0,9121 -0,03 [-0,53; 0,48]; 0,9139
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      2 (33,3)	4      1 (25,0)	1,50 [0,09; 25,39]; 0,7788 1,33 [0,17; 10,25]; 0,7822 0,08 [-0,48; 0,65]; 0,7736

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

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      1 (25,0)	0,33 [0,01; 11,34]; 0,5415 0,43 [0,02; 7,63]; 0,5642 -0,25 [-0,77; 0,27]; 0,3424
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC): Grad 3-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      0	4      0	- - 0,00 [-0,32; 0,32]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)			

In Studie AI444042 berichteten 22,2% der Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV und 25,0% der Patienten unter Placebo/PEG-IFNa/RBV mindestens eine Infektion oder parasitäre Erkrankung vom Grad 1-2. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant. Infektionen oder parasitäre Erkrankungen vom Grad 3-4 wurden nicht beobachtet.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Fatigue (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Fatigue (PT): Grad 1-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      1 (11,1)	4      1 (25,0)	0,38 [0,02; 8,10]; 0,5316 0,44 [0,04; 5,46]; 0,5264 -0,14 [-0,61; 0,33]; 0,5636

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      1 (16,7)	4      1 (25,0)	0,60 [0,03; 13,58]; 0,7483 0,67 [0,06; 7,85]; 0,7473 -0,08 [-0,60; 0,44]; 0,7528
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      1 (25,0)	0,33 [0,01; 11,34]; 0,5415 0,43 [0,02; 7,63]; 0,5642 -0,25 [-0,77; 0,27]; 0,3424
<b>Fatigue (PT): Grad 3-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      0	4      0	- - 0,00 [-0,32; 0,32]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

In Studie AI444042 berichtete ein Therapie-naiver Patient mit Zirrhose (11,1%) unter DCV/PEG-IFNa/RBV und ein Therapie-naiver Patient mit Zirrhose (25,0%) unter Placebo/PEG-IFNa/RBV Fatigue vom Grad 1-2. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant. Fatigue vom Grad 3-4 wurde nicht beobachtet.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für gastrointestinale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): gesamt</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      2 (22,2)	4      0	3,00 [0,12; 77,64]; 0,5081 2,37 [0,14; 39,80]; 0,5492 0,22 [-0,15; 0,60]; 0,2464
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      2 (33,3)	4      0	5,00 [0,18; 136,32]; 0,3399 3,46 [0,21; 56,26]; 0,3828 0,33 [-0,11; 0,78]; 0,1392
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 1-4 anorektale Störungen</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      0	4      0	- - 0,00 [-0,32; 0,32]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 anorektale Störungen</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      0	4      0	- - 0,00 [-0,32; 0,32]; 1,0000

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 1-4 gastrointestinale Störungen</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      2 (22,2)	4      0	3,00 [0,12; 77,64]; 0,5081 2,37 [0,14; 39,80]; 0,5492 0,22 [-0,15; 0,60]; 0,2464
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      2 (33,3)	4      0	5,00 [0,18; 136,32]; 0,3399 3,46 [0,21; 56,26]; 0,3828 0,33 [-0,11; 0,78]; 0,1392
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 gastrointestinale Störungen</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      0	4      0	- - 0,00 [-0,32; 0,32]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

In Studie AI444042 berichteten zwei von neun Therapie-naiven Patienten (22,2%) mit Zirrhose unter DCV/PEG-IFNa/RBV gastrointestinale Ereignisse. Dabei handelte es sich um gastrointestinale Störungen vom Grad 1-2. Die Unterschiede zwischen den

Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant. Anorektale Störungen und gastrointestinale Störungen vom Grad 3-4 wurden nicht beobachtet.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Übelkeit (PT): Grad 1-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      1 (11,1)	4      0	1,59 [0,05; 47,52]; 0,7896 1,42 [0,07; 28,48]; 0,8183 0,11 [-0,23; 0,45]; 0,5263
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      1 (16,7)	4      0	2,45 [0,08; 76,13]; 0,6084 2,08 [0,11; 40,34]; 0,6292 0,17 [-0,24; 0,57]; 0,4164
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000
<b>Übelkeit (PT): Grad 3-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      0	4      0	- - 0,00 [-0,32; 0,32]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

In Studie AI444042 berichtete ein Therapie-naiver Patient mit Zirrhose (11,1%) unter DCV/PEG-IFNa/RBV Übelkeit vom Grad 1-2. Die Unterschiede zwischen den

Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant. Übelkeit vom Grad 3-4 wurde nicht beobachtet.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für kardiale Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Kardiale Ereignisse (SOC): Grad 1-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      0	4      0	- - 0,00 [-0,32; 0,32]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000
<b>Kardiale Ereignisse (SOC): Grad 3-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	6      0	4      0	- - 0,00 [-0,32; 0,32]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	3      0	4      0	- - 0,00 [-0,42; 0,42]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)			

In Studie AI444042 wurden unter den Therapie-naiven Patienten mit Zirrhose keine kardialen Ereignisse beobachtet.

**Betrachtung der unerwünschten Ereignisse mit gleicher Behandlungsdauer**

Wie bei der Betrachtung der UE bei Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 werden auch Therapie-naive Patienten mit Zirrhose in Studie AI444042 abhängig von ihrem virologischem Ansprechen während der ersten Hälfte der Behandlung in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe unterschiedlich lang behandelt. In den folgenden Tabellen werden deshalb die UE bis Behandlungswoche 24 dargestellt, um den Vergleich über gleiche Therapiedauern in allen Gruppen vornehmen zu können.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Gesamtrate UE</b>			
AI444042	9      8 (88,9)	4      4 (100,0)	0,63 [0,02; 18,84]; 0,7896 0,89 [0,72; 1,11]; 0,3176 -0,11 [-0,45; 0,23]; 0,5263
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-67: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Gesamtrate SUE</b>			
AI444042	9      1 (11,1)	4      0	1,59 [0,05; 47,52]; 0,7896 1,42 [0,07; 28,48]; 0,8183 0,11 [-0,23; 0,45]; 0,5263
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Therapieabbrüche aufgrund UE</b>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Todesfälle</b>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Anämien (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Anämien (PT): Grad 1-4</b>			
AI444042	9      4 (44,4)	4      1 (25,0)	2,40 [0,18; 32,88]; 0,5121 1,78 [0,28; 11,28]; 0,5417 0,19 [-0,34; 0,73]; 0,4757
<b>Anämien (PT): Grad 3-4</b>			
AI444042	9      1 (11,1)	4      0	1,59 [0,05; 47,52]; 0,7896 1,42 [0,07; 28,48]; 0,8183 0,11 [-0,23; 0,45]; 0,5263

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

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-71: Ergebnisse für abnormales Hämoglobin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Hämoglobin (Labor): Grad 1-4</b>			
AI444042	9      5 (55,6)	4      1 (25,0)	3,75 [0,27; 51,37]; 0,3223 2,22 [0,37; 13,38]; 0,3833 0,31 [-0,23; 0,84]; 0,2623
<b>Hämoglobin (Labor): Grad 3-4</b>			
AI444042	9      1 (11,1)	4      0	1,59 [0,05; 47,52]; 0,7896 1,42 [0,07; 28,48]; 0,8183 0,11 [-0,23; 0,45]; 0,5263
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-72: Ergebnisse für hämatologische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt): Pancytopenie</b>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
<b>Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion</b>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Hautausschläge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Hautausschläge (zusammengesetzt): Grad 1-4</b>			
AI444042	9      4 (44,4)	4      1 (25,0)	2,40 [0,18; 32,88]; 0,5121 1,78 [0,28; 11,28]; 0,5417 0,19 [-0,34; 0,73]; 0,4757
<b>Hautausschläge (zusammengesetzt): Grad 3-4</b>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-74: Ergebnisse für psychiatrische Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Psychiatrische Ereignisse (SOC): Grad 1-4</b>			
AI444042	9      2 (22,2)	4      1 (25,0)	0,86 [0,05; 13,48]; 0,9127 0,89 [0,11; 7,20]; 0,9121 -0,03 [-0,53; 0,48]; 0,9139
<b>Psychiatrische Ereignisse (SOC): Grad 3-4</b>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)			

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC): Grad 1-4</b>			
AI444042	9      2 (22,2)	4      0	3,00 [0,12; 77,64]; 0,5081 2,37 [0,14; 39,80]; 0,5492 0,22 [-0,15; 0,60]; 0,2464
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC): Grad 3-4</b>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)			

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Fatigue (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Fatigue (PT): Grad 1-4</b>			
AI444042	9      1 (11,1)	4      1 (25,0)	0,38 [0,02; 8,10]; 0,5316 0,44 [0,04; 5,46]; 0,5264 -0,14 [-0,61; 0,33]; 0,5636
<b>Fatigue (PT): Grad 3-4</b>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

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

Tabelle 4-77: Ergebnisse für gastrointestinale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): gesamt</b>			
AI444042	9      2 (22,2)	4      0	3,00 [0,12; 77,64]; 0,5081 2,37 [0,14; 39,80]; 0,5492 0,22 [-0,15; 0,60]; 0,2464
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 1-4 anorektale Störungen</b>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 anorektale Störungen</b>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 1-4 gastrointestinale Störungen</b>			
AI444042	9      2 (22,2)	4      0	3,00 [0,12; 77,64]; 0,5081 2,37 [0,14; 39,80]; 0,5492 0,22 [-0,15; 0,60]; 0,2464
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 gastrointestinale Störungen</b>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Übelkeit (PT): Grad 1-4</b>			
AI444042	9      1 (11,1)	4      0	1,59 [0,05; 47,52]; 0,7896 1,42 [0,07; 28,48]; 0,8183 0,11 [-0,23; 0,45]; 0,5263

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Übelkeit (PT): Grad 3-4</b>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-79: Ergebnisse für kardiale Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten mit Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Kardiale Ereignisse (SOC): Grad 1-4</b>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
<b>Kardiale Ereignisse (SOC): Grad 3-4</b>			
AI444042	9      0	4      0	- - 0,00 [-0,30; 0,30]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)			

Bei Betrachtung der UE über die ersten 24 Wochen der Behandlung erkennt man nur marginale Unterschiede zu den Ergebnissen bei Betrachtung der in der Studie präspezifizierten Behandlungsdauer (24 bzw. 48 Wochen DCV/PEG-IFNa/RBV und 48 Wochen Placebo/PEG-IFNa/RBV). Änderungen der Aussagen zu UE (z. B. signifikant versus nicht signifikant) können nicht beobachtet werden. Es wird somit davon ausgegangen, dass die unterschiedliche Behandlungsdauer der beiden Therapieoptionen keinen Einfluss auf die Rate der UE hat.

Im Folgenden werden Therapie-naive Patienten insgesamt dargestellt. Dabei wird auf eine wiederholte Darstellung von Studie AI444010 verzichtet.

**4.3.1.3.2.3 Therapie-naive Patienten gesamt**

Tabelle 4-80: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Gesamtrate UE</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	82 80 (97,6)	42 40 (95,2)	2,00 [0,27; 14,72]; 0,4962 1,02 [0,95; 1,11]; 0,5332 0,20 [-0,05; 0,10]; 0,5303
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	55 54 (98,2)	42 40 (95,2)	2,70 [0,24; 30,82]; 0,4240 1,03 [0,95; 1,11]; 0,4360 0,03 [-0,04; 0,10]; 0,4321
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	27 26 (96,3)	42 40 (95,2)	1,30 [0,11; 15,08]; 0,8338 1,01 [0,91; 1,12]; 0,8289 0,01 [-0,09; 0,11]; 0,8290
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Die meisten Therapie-naiven Patienten aus der Studie AI444042 berichteten mindestens ein unerwünschtes Ereignis, unter DCV/PEG-IFNa/RBV 97,6% und unter Placebo/PEG-IFNa/RBV 95,2% der Patienten. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen anhand der hier betrachteten Effektmaße.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Gesamtrate SUE</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	82 8 (9,8)	42 2 (4,8)	2,16 [0,44; 10,67]; 0,3438 2,05 [0,46; 9,22]; 0,3500 0,05 [-0,04; 0,14]; 0,2818

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	55      4 (7,3)	42      2 (4,8)	1,57 [0,27; 9,00]; 0,6135 1,53 [0,29; 7,95]; 0,6148 0,03 [-0,07; 0,12]; 0,6011
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	27      4 (14,8)	42      2 (4,8)	3,48 [0,59; 20,49]; 0,1683 3,11 [0,61; 15,83]; 0,1716 0,10 [-0,05; 0,25]; 0,1851
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

In Studie AI444042 berichteten 9,8% der Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, unter Placebo/PEG-IFNa/RBV 4,8% der Patienten. Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant. Der Anteil an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis ist in der Gruppe der Nonresponder höher als in der Gruppe der Responder (7,3% zu 14,8%). Auch hier zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen anhand der hier betrachteten Effektmaße.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Therapieabbrüche aufgrund UE</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	82      4 (4,9)	42      3 (7,1)	0,67 [0,14; 3,13]; 0,6071 0,68 [0,16; 2,91]; 0,6062 -0,02 [-0,11; 0,07]; 0,6248
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	55      0	42      3 (7,1)	0,10 [0,01; 2,02]; 0,1342 0,11 [0,01; 2,06]; 0,1396 -0,07 [-0,16; 0,01]; 0,1010

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

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	27      4 (14,8)	42      3 (7,1)	2,26 [0,46; 11,01]; 0,3125 2,07 [0,50; 8,55]; 0,3129 0,08 [-0,08; 0,23]; 0,3320
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

In Studie AI444042 brachen 4,9% der Therapie-naiven Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab, unter Placebo/PEG-IFNa/RBV 7,1% der Patienten. Therapieabbrüche aufgrund UE kamen nur in der Gruppe der Nonresponder vor. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Todesfälle</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	82      0	42      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444010	6      0	6      0	- - 0,00 [-0,27; 0,27]; 1,0000
AI444042	55      0	42      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	27      0	42      0	- - 0,00 [-0,06; 0,06]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

In Studie AI444042 traten in der hier betrachteten Zielpopulation keine Todesfälle auf.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Anämien (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Anämien (PT): Grad 1-4</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	82	20 (24,4)	42	12 (28,6)	0,81 [0,35; 1,86]; 0,6149 0,85 [0,46; 1,57]; 0,6120 -0,04 [-0,21; 0,12]; 0,6199
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444042	55	16 (29,1)	42	12 (28,6)	1,03 [0,42; 2,49]; 0,9554 1,02 [0,54; 1,91]; 0,9554 0,01 [-0,18; 0,19]; 0,9554
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	27	4 (14,8)	42	12 (28,6)	0,43 [0,12; 1,53]; 0,1934 0,52 [0,19; 1,44]; 0,2083 -0,14 [-0,33; 0,05]; 0,1589
<b>Anämien (PT): Grad 3-4</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	82	6 (7,3)	42	4 (9,5)	0,75 [0,20; 2,82]; 0,6701 0,77 [0,23; 2,57]; 0,6692 -0,02 [-0,13; 0,08]; 0,6809
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444042	55	4 (7,3)	42	4 (9,5)	0,75 [0,18; 3,17]; 0,6905 0,76 [0,20; 2,88]; 0,6903 -0,02 [-0,13; 0,09]; 0,6942
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	27	2 (7,4)	42	4 (9,5)	0,76 [0,13; 4,47]; 0,7613 0,78 [0,15; 3,96]; 0,7621 -0,02 [-0,15; 0,11]; 0,7548
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko					

In Studie AI444042 berichteten 24,4% der Therapie-naiven Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV mindestens eine Anämie vom Grad 1-4, unter Placebo/PEG-IFNa/RBV 28,6% der Patienten. Die Anteile sind bei den Respondern höher als bei den

Nonrespondern. Anämien vom Grad 3-4 traten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 7,3% und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 9,5% der Patienten auf. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für abnormales Hämoglobin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Hämoglobin (Labor): Grad 1-4</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	82	38 (46,3)	42	20 (47,6)	0,95 [0,45; 2,00]; 0,8927 0,97 [0,66; 1,44]; 0,8923 -0,01 [-0,20; 0,17]; 0,8927
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444042	55	26 (47,3)	42	20 (47,6)	0,99 [0,44; 2,20]; 0,9730 0,99 [0,65; 1,51]; 0,9730 0,00 [-0,20; 0,20]; 0,9730
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	27	12 (44,4)	42	20 (47,6)	0,88 [0,33; 2,32]; 0,7964 0,93 [0,55; 1,58]; 0,7978 -0,03 [-0,27; 0,21]; 0,7960
<b>Hämoglobin (Labor): Grad 3-4</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	82	9 (11,0)	42	4 (9,5)	1,17 [0,34; 4,05]; 0,8029 1,15 [0,38; 3,52]; 0,8035 0,01 [-0,10; 0,13]; 0,7988
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444042	55	6 (10,9)	42	4 (9,5)	1,16 [0,31; 4,42]; 0,8242 1,15 [0,35; 3,80]; 0,8244 0,01 [-0,11; 0,13]; 0,8226
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	27	3 (11,1)	42	4 (9,5)	1,19 [0,24; 5,78]; 0,8314 1,17 [0,28; 4,81]; 0,8311 0,02 [-0,13; 0,16]; 0,8336
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko					

In Studie AI444042 traten unter DCV/PEG-IFNa/RBV bei 46,3% der Therapie-naiven Patienten mindestens ein abnormaler Hämoglobinwert vom Grad 1-4 auf, unter Placebo/PEG-IFNa/RBV bei 47,6%. Abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 3-4 berichteten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe 11,0%, in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe 9,5% der Patienten. Die Anteile unterscheiden sich zwischen Respondern und Nonrespondern nur wenig. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für hämatologische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt): Pancytopenie</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	82	0	42	1 (2,4)	0,17 [0,01; 4,21]; 0,2774 0,17 [0,01; 4,13]; 0,2774 -0,02 [-0,08; 0,03]; 0,4155
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444042	55	0	42	1 (2,4)	0,25 [0,01; 6,27]; 0,3986 0,26 [0,01; 6,11]; 0,3994 -0,02 [-0,08; 0,04]; 0,4376
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	27	0	42	1 (2,4)	0,50 [0,02; 12,80]; 0,6774 0,52 [0,02; 12,20]; 0,6812 -0,02 [-0,10; 0,05]; 0,5259
<b>Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	82	2 (2,4)	42	0	2,64 [0,12; 56,24]; 0,5340 2,58 [0,13; 52,45]; 0,5383 0,02 [-0,02; 0,07]; 0,3270
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444042	55	2 (3,6)	42	0	3,97 [0,19; 84,96]; 0,3775 3,83 [0,19; 77,67]; 0,3820 0,04 [-0,03; 0,10]; 0,2569
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	27	0	42	0	- - 0,00 [-0,06; 0,06]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko					

In Studie AI444042 berichtete ein Therapie-naiver Patient (2,4%) unter Placebo/PEG-IFNa/RBV eine Pancytopenie. Mindestens eine Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion trat in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei zwei Patienten (2,4%) auf. Bei diesen beiden Patienten handelte es sich um Responder. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Hautausschläge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Hautausschläge (zusammengesetzt): Grad 1-4</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	82	23 (28,0)	42	14 (33,3)	0,78 [0,35; 1,74]; 0,5432 0,84 [0,49; 1,46]; 0,5389 -0,05 [-0,23; 0,12]; 0,5484
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444042	55	16 (29,1)	42	14 (33,3)	0,82 [0,35; 1,95]; 0,6544 0,87 [0,48; 1,58]; 0,6535 -0,04 [-0,23; 0,14]; 0,6555
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	27	7 (25,9)	42	14 (33,3)	0,70 [0,24; 2,05]; 0,5149 0,78 [0,36; 1,68]; 0,5211 -0,07 [-0,29; 0,14]; 0,5060
<b>Hautausschläge (zusammengesetzt): Grad 3-4</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	82	1 (1,2)	42	0	1,56 [0,06; 39,23]; 0,7855 1,55 [0,06; 37,13]; 0,7884 0,01 [-0,03; 0,06]; 0,5782
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444042	55	1 (1,8)	42	0	2,34 [0,09; 58,88]; 0,6056 2,30 [0,10; 55,00]; 0,6077 0,02 [-0,03; 0,07]; 0,5018
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	27	0	42	0	- - 0,00 [-0,06; 0,06]; 1,0000

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

In Studie AI444042 berichteten 28,0% der Therapie-naiven Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV und 33,3% der Patienten unter Placebo/PEG-IFNa/RBV Hautausschläge vom Grad 1-4. Der Anteil ist in der Gruppe der Responder und der Nonresponder in etwa gleich. Hautausschläge vom Grad 3-4 traten bei einem Patienten (1,8%) in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe auf. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant

Tabelle 4-88: Ergebnisse für psychiatrische Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Psychiatrische Ereignisse (SOC): Grad 1-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	82    28 (34,1)	42    12 (28,6)	1,30 [0,58; 2,91]; 0,5302 1,20 [0,68; 2,10]; 0,5362 0,06 [-0,12; 0,23]; 0,5225
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	55    20 (36,4)	42    12 (28,6)	1,43 [0,60; 3,40]; 0,4195 1,27 [0,70; 2,30]; 0,4249 0,08 [-0,11; 0,26]; 0,4132
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	27    8 (29,6)	42    12 (28,6)	1,05 [0,36; 3,05]; 0,9247 1,04 [0,49; 2,20]; 0,9246 0,01 [-0,21; 0,23]; 0,9248
<b>Psychiatrische Ereignisse (SOC): Grad 3-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	82    0	42    0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	55      0	42      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	27      0	42      0	- - 0,00 [-0,06; 0,06]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)			

In Studie AI444042 berichteten 34,1% der Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV und 28,6% der Patienten unter Placebo/PEG-IFNa/RBV mindestens ein psychiatrisches Ereignis vom Grad 1-2. Die Anteile sind in der Gruppe der Responder und der Nonresponder in etwa gleich. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant. Psychiatrische Ereignisse vom Grad 3-4 wurden nicht beobachtet.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naïve Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC): Grad 1-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	82      18 (22,0)	42      14 (33,3)	0,56 [0,25; 1,29]; 0,1730 0,66 [0,36; 1,19]; 0,1661 -0,11 [-0,28; 0,05]; 0,1852
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	55      13 (23,6)	42      14 (33,3)	0,62 [0,25; 1,51]; 0,2929 0,71 [0,37; 1,34]; 0,2918 -0,10 [-0,28; 0,08]; 0,2950
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	27      5 (18,5)	42      14 (33,3)	0,45 [0,14; 1,46]; 0,1842 0,56 [0,23; 1,37]; 0,2002 -0,15 [-0,35; 0,06]; 0,1555

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC): Grad 3-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	82      0	42      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	55      0	42      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	27      0	42      0	- - 0,00 [-0,06; 0,06]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)			

In Studie AI444042 berichteten 22,0% der Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV und 33,3% der Patienten unter Placebo/PEG-IFNa/RBV mindestens eine Infektion oder parasitäre Erkrankung vom Grad 1-2. Die Anteile sind in der Gruppe der Responder und der Nonresponder in etwa gleich. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant. Infektionen oder parasitäre Erkrankungen vom Grad 3-4 wurden nicht beobachtet.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Fatigue (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Fatigue (PT): Grad 1-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	82      6 (7,3)	42      7 (16,7)	0,39 [0,12; 1,26]; 0,1168 0,44 [0,16; 1,22]; 0,1155 -0,09 [-0,22; 0,03]; 0,1459

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	55      4 (7,3)	42      7 (16,7)	0,39 [0,11; 1,44]; 0,1587 0,44 [0,14; 1,39]; 0,1615 -0,09 [-0,23; 0,04]; 0,1629
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	27      2 (7,4)	42      7 (16,7)	0,40 [0,08; 2,09]; 0,2773 0,44 [0,10; 1,98]; 0,2878 -0,09 [-0,24; 0,06]; 0,2259
<b>Fatigue (PT): Grad 3-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	82      0	42      1 (2,4)	0,17 [0,01; 4,21]; 0,2774 0,17 [0,01; 4,13]; 0,2774 -0,02 [-0,08; 0,03]; 0,4155
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	55      0	42      1 (2,4)	0,25 [0,01; 6,27]; 0,3986 0,26 [0,01; 6,11]; 0,3994 -0,02 [-0,08; 0,04]; 0,4376
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	27      0	42      1 (2,4)	0,50 [0,02; 12,80]; 0,6774 0,52 [0,02; 12,20]; 0,6812 -0,02 [-0,10; 0,05]; 0,5259
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

In Studie AI444042 berichteten 7,3% der Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV und 16,7% der Patienten unter Placebo/PEG-IFNa/RBV Fatigue vom Grad 1-4. Die Anteile sind in der Gruppe der Responder und der Nonresponder in etwa gleich. Fatigue vom Grad 3-4 trat bei einem Patienten (2,4%) in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe auf. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für gastrointestinale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): gesamt</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	82	17 (20,7)	42	8 (19,0)	1,11 [0,44; 2,84]; 0,8250 1,09 [0,51; 2,31]; 0,8256 0,02 [-0,13; 0,16]; 0,8231
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444042	55	9 (16,4)	42	8 (19,0)	0,83 [0,29; 2,38]; 0,7307 0,86 [0,36; 2,04]; 0,7303 -0,03 [-0,18; 0,13]; 0,7324
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	27	8 (29,6)	42	8 (19,0)	1,79 [0,58; 5,54]; 0,3126 1,56 [0,66; 3,65]; 0,3097 0,11 [-0,10; 0,32]; 0,3215
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 1-4 anorektale Störungen</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	82	4 (4,9)	42	3 (7,1)	0,67 [0,14; 3,13]; 0,6071 0,68 [0,16; 2,91]; 0,6062 -0,02 [-0,11; 0,07]; 0,6248
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444042	55	3 (5,5)	42	3 (7,1)	0,75 [0,14; 3,92]; 0,7331 0,76 [0,16; 3,59]; 0,7330 -0,02 [-0,12; 0,08]; 0,7365
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	27	1 (3,7)	42	3 (7,1)	0,50 [0,05; 5,07]; 0,5576 0,52 [0,06; 4,73]; 0,5604 -0,03 [-0,14; 0,07]; 0,5231
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 anorektale Störungen</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	82	0	42	0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444042	55	0	42	0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000

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

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	27	0	42	0	- - 0,00 [-0,06; 0,06]; 1,0000
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 1-4 gastrointestinale Störungen</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	82	13 (15,9)	42	6 (14,3)	1,13 [0,40; 3,22]; 0,8186 1,11 [0,45; 2,71]; 0,8192 0,02 [-0,12; 0,15]; 0,8160
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444042	55	6 (10,9)	42	6 (14,3)	0,73 [0,22; 2,47]; 0,6177 0,76 [0,27; 2,20]; 0,6174 -0,03 [-0,17; 0,10]; 0,6217
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	27	7 (25,9)	42	6 (14,3)	2,10 [0,62; 7,11]; 0,2332 1,81 [0,68; 4,82]; 0,2320 0,12 [-0,08; 0,31]; 0,2451
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 gastrointestinale Störungen</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	82	0	42	0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444042	55	0	42	0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	27	0	42	0	- - 0,00 [-0,06; 0,06]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko					

In Studie AI444042 berichteten 20,7% der Therapie-naiven Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV und 19,0% der Therapie-naiven Patienten unter Placebo/PEG-IFNa/RBV mindestens ein gastrointestinales Ereignis. Dieser Anteil ist unter den Nonrespondern etwas höher als unter den Respondern. Bei 4,9% der Patienten in der

DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und 7,1% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe traten anorektale Störungen vom Grad 1-2 auf. Des Weiteren berichteten 15,9% der Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV und 14,3% der Patienten unter Placebo/PEG-IFNa/RBV mindestens eine gastrointestinale Störung vom Grad 1-2. Anorektale Störungen vom Grad 3-4 und gastrointestinale Störungen vom Grad 3-4 wurden nicht beobachtet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Übelkeit (PT): Grad 1-4</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	82	10 (12,2)	42	5 (11,9)	1,03 [0,33; 3,23]; 0,9626 1,02 [0,37; 2,80]; 0,9626 0,00 [-0,12; 0,12]; 0,9624
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444042	55	5 (9,1)	42	5 (11,9)	0,74 [0,20; 2,74]; 0,6525 0,76 [0,24; 2,47]; 0,6522 -0,03 [-0,15; 0,10]; 0,6564
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	27	5 (18,5)	42	5 (11,9)	1,68 [0,44; 6,47]; 0,4495 1,56 [0,50; 4,87]; 0,4480 0,07 [-0,11; 0,24]; 0,4620
<b>Übelkeit (PT): Grad 3-4</b>					
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>					
AI444042	82	0	42	0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>					
AI444042	55	0	42	0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>					
AI444042	27	0	42	0	- - 0,00 [-0,06; 0,06]; 1,0000

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

In Studie AI444042 berichteten 12,2% der Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV und 11,9% der Patienten unter Placebo/PEG-IFNa/RBV Übelkeit vom Grad 1-2. Dieser Anteil ist unter den Nonrespondern höher als unter den Respondern (18,5% bzw. 9,1%). Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant. Übelkeit vom Grad 3-4 wurde nicht beobachtet.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für kardiale Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Kardiale Ereignisse (SOC): Grad 1-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	82      2 (2,4)	42      2 (4,8)	0,50 [0,07; 3,68]; 0,4962 0,51 [0,07; 3,51]; 0,4956 -0,02 [-0,10; 0,05]; 0,5303
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	55      2 (3,6)	42      2 (4,8)	0,75 [0,10; 5,59]; 0,7830 0,76 [0,11; 5,20]; 0,7829 -0,01 [-0,09; 0,07]; 0,7859
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	27      0	42      2 (4,8)	0,29 [0,01; 6,38]; 0,4359 0,31 [0,02; 6,20]; 0,4428 -0,05 [-0,13; 0,04]; 0,2746
<b>Kardiale Ereignisse (SOC): Grad 3-4</b>			
<i>DCV24 (Responder und Nonresponder)</i>			
AI444042	82      0	42      1 (2,4)	0,17 [0,01; 4,21]; 0,2774 0,17 [0,01; 4,13]; 0,2774 -0,02 [-0,08; 0,03]; 0,4155
<i>DCV24/PR24 (Responder)</i>			
AI444042	55      0	42      1 (2,4)	0,25 [0,01; 6,27]; 0,3986 0,26 [0,01; 6,11]; 0,3994 -0,02 [-0,08; 0,04]; 0,4376

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<i>DCV24/PR48 (Nonresponder)</i>			
AI444042	27      0	42      1 (2,4)	0,50 [0,02; 12,80]; 0,6774 0,52 [0,02; 12,20]; 0,6812 -0,02 [-0,10; 0,05]; 0,5259
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)			

In Studie AI444042 berichteten 2,4% der Patienten unter DCV/PEG-IFNa/RBV und 4,8% der Patienten unter Placebo/PEG-IFNa/RBV mindestens ein kardiales Ereignis vom Grad 1-4. Mindestens ein kardiales Ereignis vom Grad 3-4 trat bei einem Patienten (2,4%) in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe auf. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant.

### Betrachtung der unerwünschten Ereignisse mit gleicher Behandlungsdauer

In den folgenden Tabellen werden, wie bei der Betrachtung der UE bei Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose und mit Zirrhose in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 und 4.3.1.3.2.2, die UE bis Behandlungswoche 24 dargestellt, um den Vergleich über gleiche Therapiedauern in allen Gruppen vornehmen zu können.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Gesamtrate UE</b>			
AI444042	82      80 (97,6)	42      40 (95,2)	2,00 [0,27; 14,72]; 0,4962 1,02 [0,95; 1,11]; 0,5332 0,02 [-0,05; 0,10]; 0,5303
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Gesamtrate SUE</b>			
AI444042	82      8 (9,8)	42      2 (4,8)	2,16 [0,44; 10,67]; 0,3438 2,05 [0,46; 9,22]; 0,3500 0,05 [-0,04; 0,14]; 0,2818
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Therapieabbrüche aufgrund UE</b>			
AI444042	82      4 (4,9)	42      2 (4,8)	1,03 [0,18; 5,84]; 0,9772 1,02 [0,20; 5,37]; 0,9772 0,00 [-0,08; 0,08]; 0,9772
ARR: Absolute Risikoreduktion KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Todesfälle</b>			
AI444042	82      0	42      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Anämien (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Anämien (PT): Grad 1-4</b>			
AI444042	82      20 (24,4)	42      11 (26,2)	0,91 [0,39; 2,13]; 0,8266 0,93 [0,49; 1,76]; 0,8260 -0,02 [-0,18; 0,14]; 0,8278
<b>Anämien (PT): Grad 3-4</b>			
AI444042	82      6 (7,3)	42      4 (9,5)	0,75 [0,20; 2,82]; 0,6701 0,77 [0,23; 2,57]; 0,6692 -0,02 [-0,13; 0,08]; 0,6809
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-99: Ergebnisse für abnormales Hämoglobin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Hämoglobin (Labor): Grad 1-4</b>			
AI444042	82      38 (46,3)	42      19 (45,2)	1,05 [0,50; 2,21]; 0,9071 1,02 [0,68; 1,54]; 0,9074 0,01 [-0,17; 0,20]; 0,9071
<b>Hämoglobin (Labor): Grad 3-4</b>			
AI444042	82      9 (11,0)	42      4 (9,5)	1,17 [0,34; 4,05]; 0,8029 1,15 [0,38; 3,52]; 0,8035 0,01 [-0,10; 0,13]; 0,7988
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-100: Ergebnisse für hämatologische Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt): Pancytopenie</b>			
AI444042	82      0	42      1 (2,4)	0,17 [0,01; 4,21]; 0,2774 0,17 [0,01; 4,13]; 0,2774 -0,02 [-0,08; 0,03]; 0,4155
<b>Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion</b>			
AI444042	82      2 (2,4)	42      0	2,64 [0,12; 56,24]; 0,5340 2,58 [0,13; 52,45]; 0,5383 0,02 [-0,02; 0,07]; 0,3270
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Hautausschläge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Hautausschläge (zusammengesetzt): Grad 1-4</b>			
AI444042	82      22 (26,8)	42      11 (26,2)	1,03 [0,44; 2,40]; 0,9393 1,02 [0,55; 1,91]; 0,9394 0,01 [-0,16; 0,17]; 0,9391
<b>Hautausschläge (zusammengesetzt): Grad 3-4</b>			
AI444042	82      1 (1,2)	42      0	1,56 [0,06; 39,23]; 0,7855 1,55 [0,06; 37,13]; 0,7884 0,01 [-0,03; 0,06]; 0,5782
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-102: Ergebnisse für psychiatrische Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Psychiatrische Ereignisse (SOC): Grad 1-4</b>			
AI444042	82      28 (34,1)	42      10 (23,8)	1,66 [0,71; 3,86]; 0,2397 1,43 [0,77; 2,66]; 0,2535 0,10 [-0,06; 0,27]; 0,2187
<b>Psychiatrische Ereignisse (SOC): Grad 3-4</b>			
AI444042	82      0	42      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)			

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC): Grad 1-4</b>			
AI444042	82      17 (20,7)	42      13 (31,0)	0,58 [0,25; 1,36]; 0,2111 0,67 [0,36; 1,24]; 0,2044 -0,10 [-0,27; 0,06]; 0,2249
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC): Grad 3-4</b>			
AI444042	82      0	42      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)			

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Fatigue (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Fatigue (PT): Grad 1-4</b>			
AI444042	82      6 (7,3)	42      7 (16,7)	0,39 [0,12; 1,26]; 0,1168 0,44 [0,16; 1,22]; 0,1155 -0,09 [-0,22; 0,03]; 0,1459
<b>Fatigue (PT): Grad 3-4</b>			
AI444042	82      0	42      1 (2,4)	0,17 [0,01; 4,21]; 0,2774 0,17 [0,01; 4,13]; 0,2774 -0,02 [-0,08; 0,03]; 0,4155
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-105: Ergebnisse für gastrointestinale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): gesamt</b>			
AI444042	82      16 (19,5)	42      7 (16,7)	1,21 [0,46; 3,22]; 0,6999 1,17 [0,52; 2,62]; 0,7017 0,03 [-0,11; 0,17]; 0,6938
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 1-4 anorektale Störungen</b>			
AI444042	82      4 (4,9)	42      3 (7,1)	0,67 [0,14; 3,13]; 0,6071 0,68 [0,16; 2,91]; 0,6062 -0,02 [-0,11; 0,07]; 0,6248
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 anorektale Störungen</b>			
AI444042	82      0	42      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 1-4 gastrointestinale Störungen</b>			
AI444042	82      12 (14,6)	42      5 (11,9)	1,27 [0,42; 3,88]; 0,6763 1,23 [0,46; 3,26]; 0,6781 0,03 [-0,10; 0,15]; 0,6669

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 gastrointestinale Störungen</b>			
AI444042	82      0	42      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Übelkeit (PT): Grad 1-4</b>			
AI444042	82      9 (11,0)	42      5 (11,9)	0,91 [0,29; 2,92]; 0,8771 0,92 [0,33; 2,58]; 0,8769 -0,01 [-0,13; 0,11]; 0,8784
<b>Übelkeit (PT): Grad 3-4</b>			
AI444042	82      0	42      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko			

Tabelle 4-107: Ergebnisse für kardiale Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit gleicher Beobachtungsdauer (Therapie-naive Patienten gesamt, modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Kardiale Ereignisse (SOC): Grad 1-4</b>			
AI444042	82      1 (1,2)	42      1 (2,4)	0,51 [0,03; 8,30]; 0,6333 0,51 [0,03; 7,99]; 0,6331 -0,01 [-0,06; 0,04]; 0,6607

Endpunkt Population Studie	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
<b>Kardiale Ereignisse (SOC): Grad 3-4</b>			
AI444042	82      0	42      0	- - 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)			

Bei Betrachtung der UE über die ersten 24 Wochen der Behandlung erkennt man nur marginale Unterschiede zu den Ergebnissen bei Betrachtung der in der Studie präspezifizierten Behandlungsdauer (24 bzw. 48 Wochen DCV/PEG-IFNa/RBV und 48 Wochen Placebo/PEG-IFNa/RBV). Änderungen der Aussagen zu UE (z. B. signifikant versus nicht signifikant) können nicht beobachtet werden. Es wird somit davon ausgegangen, dass die unterschiedliche Behandlungsdauer der beiden Therapieoptionen keinen Einfluss auf die Rate der UE hat.

### Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Für den Endpunkt UE gilt die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, da dies in Abschnitt 4.3.1.2.1 jeweils für die Studienpopulation gezeigt wurde.

*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.*

Für Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose wird ergänzend eine Meta-Analyse der Studien AI444042 und AI444010 durchgeführt. Da in Studie AI444010 lediglich die Patienten, die das Responsekriterium zu Woche 4 und 10 erfüllten zulassungskonform behandelt wurden, werden lediglich die Patienten aus Studie AI444042, die ebenso das frühe Responsekriterium erfüllten, herangezogen. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

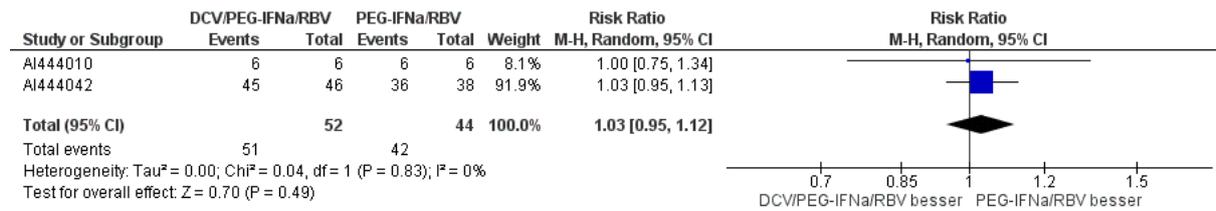


Abbildung 6: Meta-Analyse für Gesamtrate UE aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR)

Die Meta-Analyse der Gesamtrate UE zeigt – bei homogener Datenlage ( $p=0,83$ ;  $I^2=0\%$ ) – keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Das RR [95%-KI] liegt bei 1,03 [0,95; 1,12] mit  $p=0,49$ .

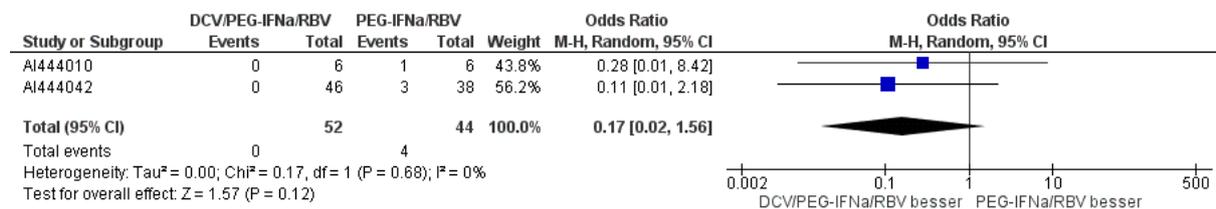


Abbildung 7: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund UE aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR)

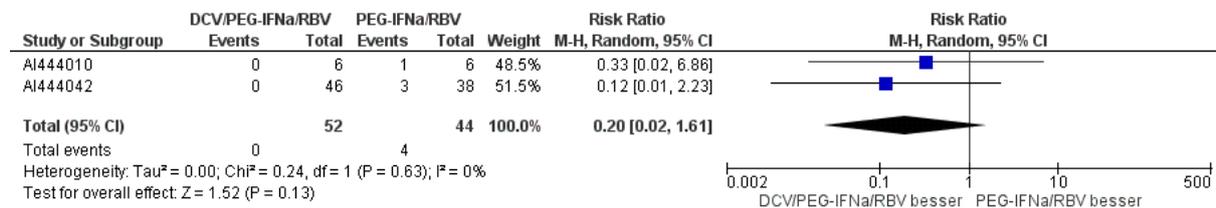


Abbildung 8: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund UE aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR)

Die Meta-Analyse der Therapieabbrüche aufgrund UE zeigt – bei homogener Datenlage ( $p=0,68$ ;  $I^2=0\%$ ) – keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Das OR [95%-KI] liegt bei 0,17 [0,02; 1,56] mit  $p=0,12$ .

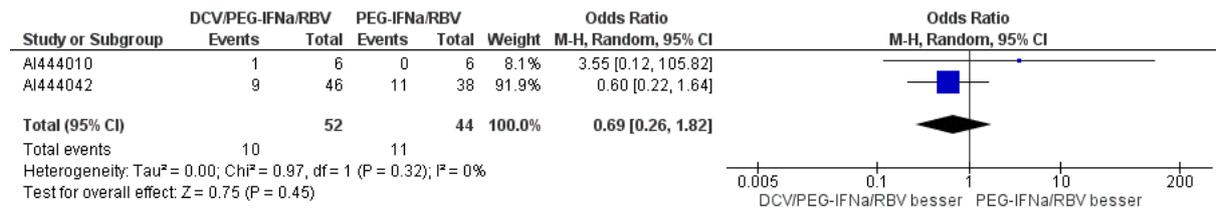


Abbildung 9: Meta-Analyse für Anämien (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR)

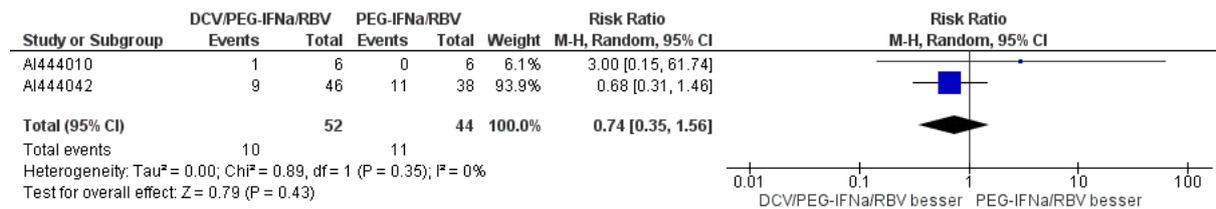


Abbildung 10: Meta-Analyse für Anämien (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR)

Die Meta-Analyse der Anämien (Grad 1-4) zeigt – bei homogener Datenlage ( $p=0,32$ ;  $I^2=0\%$ ) – keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Das OR [95%-KI] liegt bei 0,69 [0,26; 1,82] mit  $p=0,45$ .

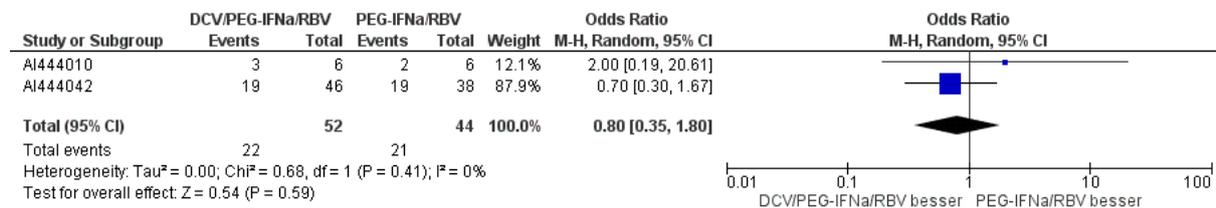


Abbildung 11: Meta-Analyse für Hämoglobin (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR)

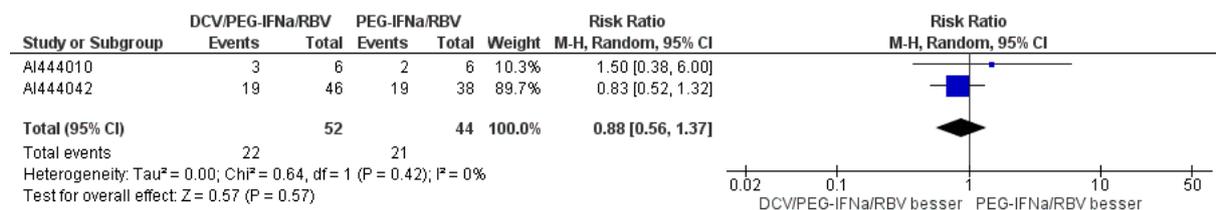


Abbildung 12: Meta-Analyse für Hämoglobin (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR)

Die Meta-Analyse der Hämoglobin (Grad 1-4) zeigt – bei homogener Datenlage ( $p=0,41$ ;  $I^2=0\%$ ) – keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Das OR [95%-KI] liegt bei 0,80 [0,35; 1,80] mit  $p=0,59$ .

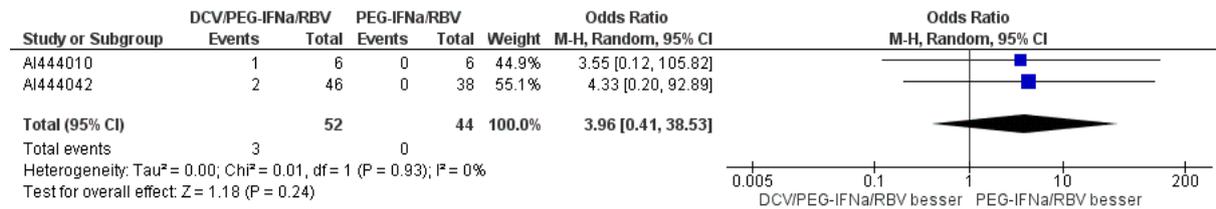


Abbildung 13: Meta-Analyse für Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR)

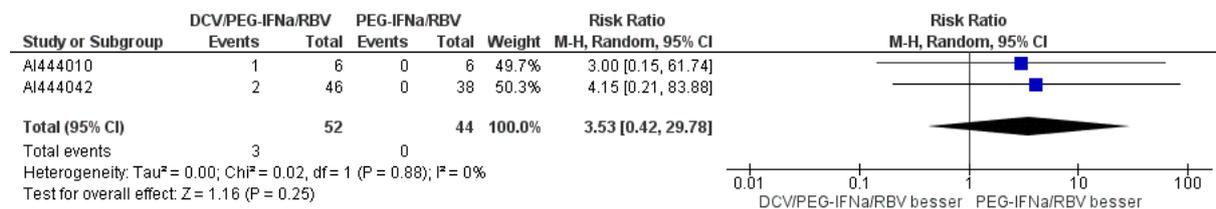


Abbildung 14: Meta-Analyse für Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR)

Die Meta-Analyse der Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion zeigt – bei homogener Datenlage ( $p=0,93$ ;  $I^2=0\%$ ) – keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Das OR [95%-KI] liegt bei 3,96 [0,41; 38,53] mit  $p=0,24$ .

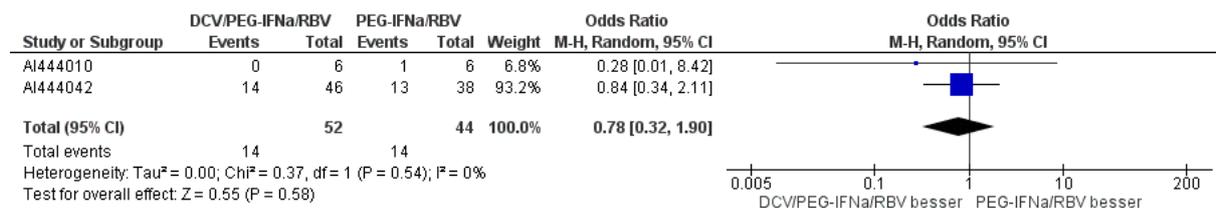


Abbildung 15: Meta-Analyse für Hautausschläge (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR)

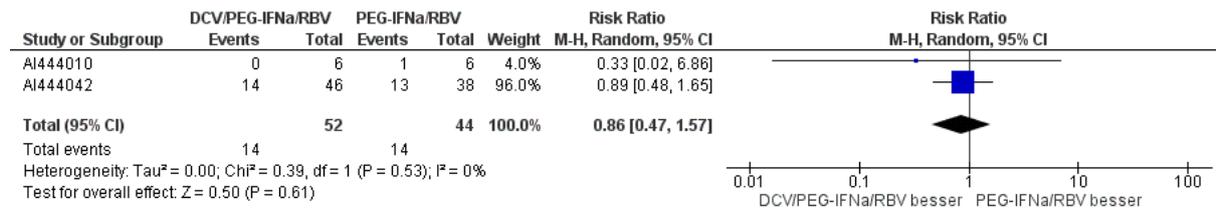


Abbildung 16: Meta-Analyse für Hautausschläge (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR)

Die Meta-Analyse der Hautausschläge (Grad 1-4) zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,54; I<sup>2</sup>=0%) – keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Das OR [95%-KI] liegt bei 0,78 [0,32; 1,90] mit p=0,58.

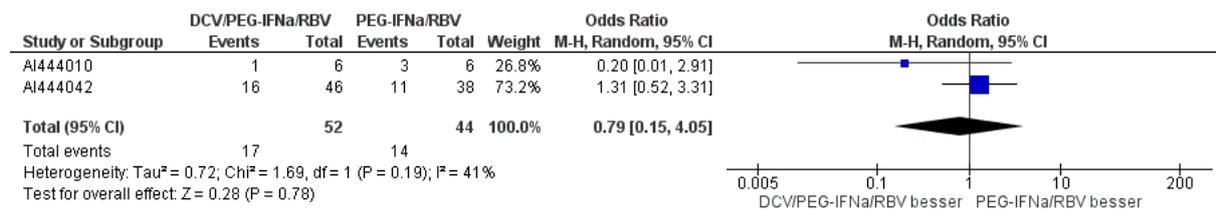


Abbildung 17: Meta-Analyse für psychiatrische Ereignisse (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR)

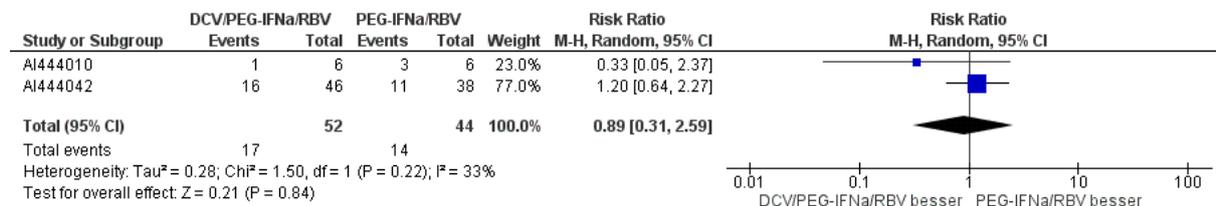


Abbildung 18: Meta-Analyse für psychiatrische Ereignisse (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR)

Die Meta-Analyse der psychiatrischen Ereignisse (Grad 1-4) zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,19; I<sup>2</sup>=41%) – keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Das OR [95%-KI] liegt bei 0,79 [0,15; 4,05] mit p=0,78.

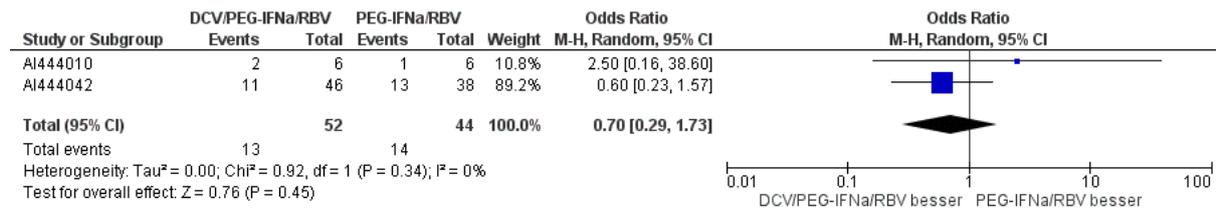


Abbildung 19: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR)

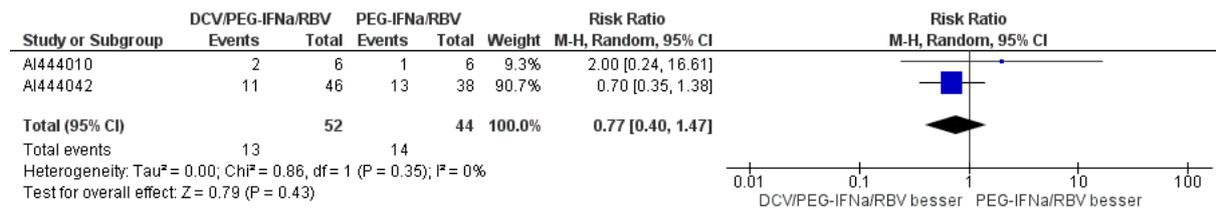


Abbildung 20: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR)

Die Meta-Analyse der Infektionen und parasitären Erkrankungen (Grad 1-4) zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,34; I<sup>2</sup>=0%) – keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Das OR [95%-KI] liegt bei 0,70 [0,29; 1,73] mit p=0,45.

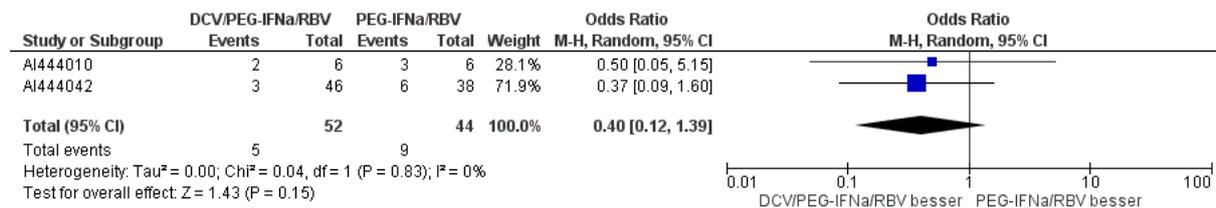


Abbildung 21: Meta-Analyse für Fatigue (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, OR)

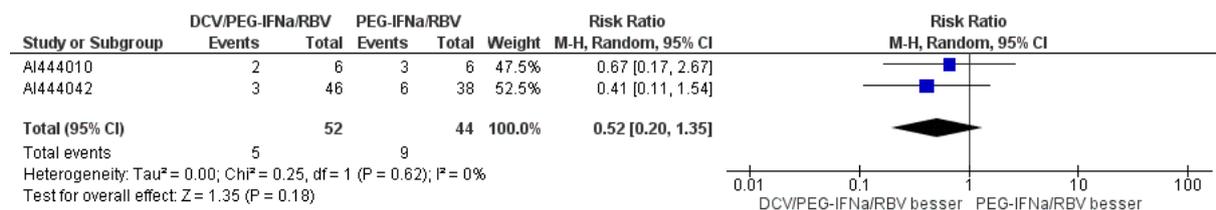


Abbildung 22: Meta-Analyse für Fatigue (Grad 1-4) aus RCT; DCV/PEG-IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV (REM, RR)

Die Meta-Analyse der Fatigue (Grad 1-4) zeigt – bei homogener Datenlage ( $p=0,83$ ;  $I^2=0\%$ ) – keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Das OR [95%-KI] liegt bei 0,40 [0,12; 1,39] mit  $p=0,15$ .

#### 4.3.1.3.3 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.*

Zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen wurden Interaktionstests für jeden eingeschlossenen Endpunkt durchgeführt. Dabei wurden folgende Subgruppen als relevant erachtet:

- Alter
- Geschlecht
- Länder
- Ausgangsviruslast

Da die Anzahl der Patienten mit Zirrhose in Studie AI444042 sehr klein ist und sich in der Gesamtpopulation der Studie konsistente Ergebnisse wie in der Population der Patienten ohne Zirrhose zeigen, werden keine separaten Subgruppenanalysen, getrennt nach Zirrhose-Status dargestellt, sondern es werden lediglich Subgruppenanalysen basierend auf der kompletten Studienpopulation der Studie AI444042 durchgeführt.

Da die zulassungskonforme Population in Studie AI444010 sehr klein ist, wird hier auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

Die Wahl der Cut-Offs für kontinuierliche Variablen wird im Folgenden begründet.

### **Alter**

In der Studie wurden Altersschwellen vordefiniert, diese lagen bei 21 und 65 Jahren. Es zeigte sich, dass nur sehr wenige Patienten in der Studie in den Subgruppen <21 bzw. >65 Jahre sind. Um statistisch valide Aussagen über mögliche Effektmodifikationen machen zu können, ist es nötig, eine annähernd ausgewogene Patientenzahl in den Subgruppen zu gewährleisten. In der vorliegenden Studie wurde demnach als Cut-Off für die Subgruppe nach Alter das mediane Alter über alle Behandlungsgruppen verwendet. Damit ist eine ausgewogene Patientenzahl über die Subgruppen gewährleistet.

### **Länder**

Die Studie wurde in den Ländern Frankreich, Griechenland, Italien, Spanien, Vereinigtes Königreich, Puerto Rico und USA durchgeführt. Jedes Land wurde einzeln als Subgruppe betrachtet. Eine Ausnahme bilden Puerto Rico und USA, die aufgrund ihrer politischen und geografischen Nähe zusammengefasst berücksichtigt werden. Es werden keine Zentrumseffekte dargestellt, da davon ausgegangen wird, dass etwaige geografisch bedingte Unterschiede durch die getrennte Analyse nach Ländern abgedeckt werden.

### **Ausgangsviruslast**

Als Cut-Off für den Krankheitsschwereindikator wurde der in der Studie präspezifizierte und übliche Cut-Off von 800.000 IU/ml verwendet.

### **p-Werte der Interaktionstests**

Im Folgenden werden die entsprechenden p-Werte für die Interaktionstests aller Endpunkte mit den oben genannten Subgruppen aufgeführt. Die Interaktionstests basieren auf dem OR. Falls sich daraus ein Hinweis ( $p < 0,2$ ) oder Beleg ( $p < 0,05$ ) auf eine Effektmodifikation ergibt, werden die entsprechenden Subgruppenergebnisse getrennt für Subgruppenkategorien in den Abschnitten 4.3.1.3.3.1, 4.3.1.3.3.2.1 und 4.3.1.3.3.2.2 dargestellt.

Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse erfolgt demnach nur für die Subgruppenanalysen, für die ein statistisch signifikanter Interaktionstest resultierte. Eine Übersicht über die Ergebnisse aller Interaktionstests ist in Tabelle 4-108 gegeben.

Tabelle 4-108: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – für die Nutzenbewertung relevante Subgruppenanalysen (modifizierte ITT-Population)

Endpunkt	Alter	Geschlecht	HCV-RNA zu Baseline	Länder
SVR <sub>12</sub>	0,2939	0,6841	0,6824	0,2078
SVR <sub>24</sub>	0,2615	0,6198	0,2679	0,1687*
Gesamtrate UE	0,9608	1,0000	0,4690	0,5790
SUE	0,4330	0,6843	0,1319*	0,2852
Therapieabbruch aufgrund UE	0,2474	0,2870	0,0683*	0,8584
Todesfälle	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Anämien (PT):				
Grad 1-4	0,0815*	0,2323	0,7306	0,2801
Grad 3-4	0,0972*	0,5185	0,8215	0,6878
Hämoglobin (Labor):				
Grad 1-4	0,0769*	0,4612	0,0794*	0,3780
Grad 3-4	0,2643	0,9540	0,7884	0,5982
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):				
Pancytopenie (zusammengesetzt)	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	1,0000	0,8981	1,0000	1,0000
Hautausschläge (zusammengesetzt):				
Grad 1-4	0,6194	0,3846	0,5556	0,8354
Grad 3-4	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Psychiatrische Ereignisse (SOC):				
Grad 1-4	0,5062	0,4942	0,7395	0,5004
Grad 3-4	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):				
Grad 1-4	0,1301*	0,7234	0,1873*	0,8505
Grad 3-4	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Fatigue (PT):				
Grad 1-4	0,8579	0,4490	0,9436	0,4776
Grad 3-4	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000

Endpunkt	Alter	Geschlecht	HCV-RNA zu Baseline	Länder
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)	0,4615	0,9057	0,6904	0,4149
Grad 1-4 anorektale Störung	0,5510	0,4265	0,8417	0,3500
Grad 3-4 anorektale Störung	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	0,6452	0,5608	0,5216	0,5444
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Übelkeit (PT):				
Grad 1-4	0,4676	0,7947	0,9097	0,4535
Grad 3-4	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Kardiale Ereignisse (SOC):				
Grad 1-4	0,9608	0,4451	0,8403	0,3593
Grad 3-4	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
* Statistisch signifikant zum Niveau $\alpha=0,2$ PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)				

#### 4.3.1.3.3.1 Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Im Folgenden werden die für die hier relevanten Endpunkte, SVR<sub>12</sub> und SVR<sub>24</sub> (mittels nicht nachweisbarer Definition) und unerwünschte Ereignisse, präspezifizierten Subgruppenanalysen mittels p-Wert aus dem Interaktionstest dargestellt. Dabei waren im Studienbericht nur die Subgruppenanalysen für die SVR präspezifiziert und verfügbar. Für alle weiteren Endpunkte wurden lediglich Subgruppenanalysen nach BMI und IL28B-Genotyp durchgeführt. Dies begründet sich wie folgt:

Die präspezifizierte Einteilung hinsichtlich der Altersgruppen stellt keine statistisch valide Vorgehensweise dar, da in den Subgruppen <21 und  $\geq 65$  nur sehr wenig Patienten sind. Die Subgruppenvariablen Rasse, Ethnizität und Region werden als durch die Länder-Subgruppen abgedeckt angesehen. Auch Subgruppenanalysen nach Y93H Resistenz sind nicht sinnvoll, da die Patienten in den Subgruppen sehr ungleich verteilt sind. Aufgrund der teilweise sehr geringen Patientenzahl in der Placebo-Gruppe in manchen Subgruppen, stratifiziert nach BMI und IL28B-Genotyp, sind auch diese Subgruppen als nicht plausibel anzusehen, werden jedoch aus Vollständigkeitsgründen für alle Endpunkte dargestellt. Der BMI und auch der IL28B-Genotyp haben bei der Therapie mit hochpotenten antiviralen Substanzen keine Bedeutung für den Therapieerfolg der behandelten Patienten (Schneider und Sarrazin, 2014). Zudem ist in Deutschland eine Routinemessung des IL28B-Genotyps kein klinischer Standard. Auch der BMI wird im klinischen Alltag nicht als Kriterium für die Entscheidung

über das Therapieregime herangezogen. Aus den hier genannten Gründen ist die Relevanz dieser Stratifizierungsfaktoren in der vorliegenden Nutzenbewertung als gering einzustufen.

Tabelle 4-109: p-Werte der Interaktionstests aus präspezifizierten Subgruppenanalysen aus Studie AI444042 (modifizierte ITT-Population)

Endpunkt	BMI	IL28B	Alter <sup>1</sup>	Rasse <sup>2</sup>	Ethnizität <sup>3</sup>	Region <sup>4</sup>	Y93H Resistenz <sup>5</sup>
SVR <sub>12</sub>	0,0273*	0,1040*	n.b.	0,7037	0,5356	0,2320	n.b.
SVR <sub>24</sub>	0,0353*	0,2905	n.b.	0,4855	0,6489	0,3525	n.b.
Gesamtrate UE	0,8313	1,0000	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
SUE	0,3448	0,6165	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Therapieabbruch aufgrund UE	0,9376	0,4468	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Todesfälle			n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Anämien (PT):							
Grad 1-4	0,1751*	0,3249	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Grad 3-4	0,2874	0,7995	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Hämoglobin (Labor):							
Grad 1-4	0,1182*	0,6008	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Grad 3-4	0,2612	0,9776	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):							
Pancytopenie (zusammengesetzt)	1,0000	1,0000	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion (zusammengesetzt)	0,6103	1,0000	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Hautausschläge (zusammengesetzt):							
Grad 1-4	0,6775	0,8698	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Grad 3-4	1,0000	1,0000	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Psychiatrische Ereignisse (SOC):							
Grad 1-4	0,8286	0,5588	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Grad 3-4	1,0000	1,0000	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

Endpunkt	BMI	IL28B	Alter <sup>1</sup>	Rasse <sup>2</sup>	Ethnizität <sup>3</sup>	Region <sup>4</sup>	Y93H Resistenz <sup>5</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):							
Grad 1-4	0,3522	0,0726*	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Grad 3-4	1,0000	1,0000	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Fatigue (PT):							
Grad 1-4	0,6703	0,7320	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Grad 3-4	1,0000	1,0000	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)							
Grad 1-4 anorektale Störung	0,7409	0,7943	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Grad 3-4 anorektale Störung	1,0000	1,0000	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	0,6115	0,6317	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	1,0000	1,0000	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Übelkeit (PT):							
Grad 1-4	0,3449	0,5209	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Grad 3-4	1,0000	1,0000	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Kardiale Ereignisse (SOC):							
Grad 1-4	0,5207	0,4102	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Grad 3-4	1,0000	1,0000	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
* Statistisch signifikant zum Niveau $\alpha=0,2$							
<sup>1</sup> Alter: <21, 21-65, $\geq 65$							
<sup>2</sup> Rasse: kaukasisch, schwarz/afro-amerikanisch, andere							
<sup>3</sup> Ethnizität: hispanisch/Latino, nicht-hispanisch/Latino							
<sup>4</sup> Region: EU, nicht-EU							
<sup>5</sup> Y93H Resistenz: nein, fehlend							
n.b.: nicht berechnet; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)							

Im Folgenden werden die präspezifizierten Subgruppenanalysen detailliert dargestellt.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen zu Woche 12 des Follow-up (SVR<sub>12</sub>) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach präspezifizierten Subgruppenvariablen (modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Subgruppenvariable Subgruppe	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG- IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
SVR <sub>12</sub>					
<b>BMI</b>					
BMI <25	30	24 (80,0)	28	8 (28,6)	10,00 [2,97; 33,65]; 0,0002 2,80 [1,52; 5,17]; 0,0010 0,51 [0,29; 0,73]; <0,0001
BMI 25-<30	33	19 (57,6)	9	6 (66,7)	0,68 [0,14; 3,19]; 0,6235 0,86 [0,50; 1,49]; 0,5994 -0,09 [-0,44; 0,26]; 0,6118
BMI ≥30	18	13 (72,2)	5	2 (40,0)	3,90 [0,49; 30,76]; 0,1965 1,81 [0,59; 5,48]; 0,2973 0,32 [-0,15; 0,80]; 0,1852
n.b.	1	0	0	0	n.b.
<b>IL28B</b>					
IL28B CC	22	16 (72,7)	9	7 (77,8)	0,76 [0,12; 4,75]; 0,7709 0,94 [0,61; 1,44]; 0,7612 -0,05 [-0,38; 0,28]; 0,7637
IL28B CT	40	26 (65,0)	27	9 (33,3)	3,71 [1,33; 10,41]; 0,0126 1,95 [1,09; 3,48]; 0,0240 0,32 [0,09; 0,55]; 0,0073
IL28B TT	20	14 (70,0)	6	0	29,00 [1,41; 595,18]; 0,0289 9,67 [0,66; 141,88]; 0,0979 0,70 [0,43; 0,97]; <0,0001
<b>Alter</b>					
<21 Jahre	1	1 (100)	0	0	n.b.
21 - <65 Jahre	78	54 (69,2)	42	16 (38,1)	6,67 [2,91; 15,29]; <0,0001 2,31 [1,48; 3,60]; 0,0002 0,44 [0,27; 0,61]; <0,0001
≥65 Jahre	3	1 (33,3)	0	0	n.b.
<b>Rasse</b>					
kaukasisch	60	41 (68,3)	36	15 (41,7)	3,02 [1,28; 7,12]; 0,0115 1,64 [1,07; 2,50]; 0,0219 0,27 [0,07; 0,47]; 0,0088

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

Endpunkt Subgruppenvariable Subgruppe	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG- IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
schwarz/afro- amerikanisch	18	12 (66,7)	5	1 (20,0)	8,00 [0,73; 88,23]; 0,0895 3,33 [0,56; 19,83]; 0,1857 0,47 [0,05; 0,88]; 0,0267
andere	4	3 (75,0)	1	0	7,00 [0,17; 291,34]; 0,3064 2,80 [0,24; 33,04]; 0,4136 0,75 [0,03; 1,47]; 0,0418
<b>Ethnizität</b>					
Hispanisch/Latino	3	3 (100)	2	0	35,00 [0,50; 2435,69]; 0,1005 5,25 [0,41; 67,73]; 0,2038 1,00 [0,47; 1,53]; 0,0002
Nicht- Hispanisch/Latino	68	46 (67,6)	35	14 (40,0)	3,14 [1,35; 7,31]; 0,0081 1,69 [1,09; 2,62]; 0,0187 0,28 [0,08; 0,47]; 0,0059
n.b.	11	7 (63,6)	5	2 (40,0)	2,63 [0,30; 23,00]; 0,3835 1,59 [0,50; 5,09]; 0,4338 0,24 [-0,28; 0,75]; 0,3683
<b>Region</b>					
EU	74	49 (66,2)	38	15 (39,5)	3,01 [1,34; 6,75]; 0,0077 1,68 [1,10; 2,57]; 0,0173 0,27 [0,08; 0,46]; 0,0056
Nicht-EU	8	7 (87,5)	4	1 (25,0)	21,00 [0,96; 458,84]; 0,0530 3,50 [0,63; 19,50]; 0,1528 0,63 [0,14; 1,11]; 0,0111
<b>Y93H</b>					
nein	79	53 (67,1)	0	0	n.b.
fehlend	3	3 (100)	42	16 (38,1)	11,24 [0,55; 231,82]; 0,1171 2,28 [1,34; 3,87]; 0,0023 0,62 [0,26; 0,97]; 0,0006
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)					

Tabelle 4-111: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen zu Woche 24 des Follow-up (SVR<sub>24</sub>) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach präspezifizierten Subgruppenvariablen (modifizierte ITT-Population)

Endpunkt Subgruppenvariable Subgruppe	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG- IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
<b>SVR<sub>24</sub></b>					
<b>BMI</b>					
<25	30	27 (90,0)	28	9 (32,1)	19,00 [4,54; 79,59]; 0,0001 2,80 [1,61; 4,86]; 0,0003 0,58 [0,37; 0,78]; <0,0001
25-<30	33	23 (69,7)	9	6 (66,7)	1,15 [0,24; 5,54]; 0,8617 1,05 [0,63; 1,75]; 0,8654 0,03 [-0,32; 0,38]; 0,8636
≥30	18	14 (77,8)	5	2 (40,0)	5,25 [0,64; 43,14]; 0,1228 1,94 [0,65; 5,85]; 0,2367 0,38 [-0,09; 0,85]; 0,1155
n.b.	1	0	0	0	n.b.
<b>IL28B</b>					
IL28B CC	22	21 (95,5)	9	8 (88,9)	2,63 [0,15; 47,18]; 0,5126 1,07 [0,84; 1,38]; 0,5738 0,07 [-0,16; 0,29]; 0,5639
IL28B CT	40	27 (67,5)	27	9 (33,3)	4,15 [1,47; 11,73]; 0,0072 2,02 [1,14; 3,60]; 0,0162 0,34 [0,11; 0,57]; 0,0035
IL28B TT	20	16 (80,0)	6	0	47,67 [2,24; 1016,08]; 0,0133 11,00 [0,75; 160,48]; 0,0795 0,80 [0,54; 1,06]; <0,0001
<b>Alter</b>					
<21 Jahre	1	1 (100)	0	0	n.b.
21 - <65 Jahre	78	61 (78,2)	42	17 (40,5)	6,67 [2,91; 15,29]; <0,0001 2,31 [1,48; 3,60]; 0,0002 0,44 [0,27; 0,61]; <0,0001
≥65 Jahre	3	2 (66,7)	0	0	n.b.
<b>Rasse</b>					
kaukasisch	60	46 (76,7)	36	16 (44,4)	4,11 [1,69; 9,99]; 0,0018 1,73 [1,17; 2,55]; 0,0063 0,32 [0,13; 0,52]; 0,0012

Endpunkt Subgruppenvariable Subgruppe	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG- IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
schwarz/afro- amerikanisch	18	14 (77,8)	5	1 (20,0)	14,00 [1,20; 163,37]; 0,0353 3,89 [0,66; 22,84]; 0,1327 0,58 [0,18; 0,98]; 0,0046
andere	4	4 (100)	1	0	27,00 [0,35; 2057,98]; 0,1361 3,60 [0,32; 40,41]; 0,2992 1,00 [0,34; 1,66]; 0,0028
<b>Ethnizität</b>					
Hispanisch/Latino	3	3 (100)	2	0	35,00 [0,50; 2435,69]; 0,1005 5,25 [0,41; 67,73]; 0,2038 1,00 [0,47; 1,53]; 0,0002
Nicht- Hispanisch/Latino	68	53 (77,9)	35	15 (42,9)	4,71 [1,95; 11,37]; 0,0006 1,82 [1,22; 2,72]; 0,0036 0,35 [0,16; 0,54]; 0,0003
n.b.	11	8 (72,7)	5	2 (40,0)	4,00 [0,43; 37,11]; 0,2225 1,82 [0,59; 5,64]; 0,3010 0,33 [-0,18; 0,83]; 0,2028
<b>Region</b>					
EU	74	57 (77,0)	38	16 (42,1)	4,61 [1,99; 10,69]; 0,0004 1,83 [1,23; 2,71]; 0,0026 0,35 [0,17; 0,53]; 0,0002
Nicht-EU	8	7 (87,5)	4	1 (25,0)	21,00 [0,96; 458,84]; 0,0530 3,50 [0,63; 19,50]; 0,1528 0,63 [0,14; 1,11]; 0,0111
<b>Y93H</b>					
nein	79	53 (67,1)	0	0	n.b.
fehlend	3	3 (100)	42	16 (38,1)	13,76 [0,66; 284,73]; 0,0899 2,59 [1,48; 4,54]; 0,0008 0,67 [0,31; 1,02]; 0,0002
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)					

Lediglich hinsichtlich des BMI zeigte der Interaktionstest eine signifikante Effektmodifikation für SVR<sub>12</sub> und SVR<sub>24</sub>. Hinsichtlich des IL28B-Genotyps besteht nur für SVR<sub>12</sub> ein signifikanter Hinweis auf eine Effektmodifikation.

In fast allen Subgruppen zeigt der Effektschätzer in die gleiche Richtung. Doch aufgrund der geringen Patientenzahlen in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe in manchen Subgruppen,

und den dadurch wahrscheinlich werdenden zufällig beobachteten Ereigniszahlen, kann ein statistisch signifikanter Unterschied nicht in allen Subgruppen gezeigt werden. Statistisch valide Aussagen können für diese Subgruppenanalysen nicht getroffen werden.

Es zeigte sich für Grad 1-4 Anämien und, damit einhergehend auch für abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 1-4, jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den BMI. Hinsichtlich des IL28B-Genotyps zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation für Grad 1-4 Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC). Diese werden nachfolgend dargestellt.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach BMI und IL28B-Genotyp (modifizierte ITT-Population)

Studie Endpunkt Subgruppe	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
AI444042					
<b>Unerwünschte Ereignisse nach BMI</b>					
<i>Anämien Grad 1-4</i>					
BMI <25	30	6 (20,0)	28	6 (21,4)	0,92 [0,26; 3,27]; 0,8933 0,93 [0,34; 2,56]; 0,8932 -0,01 [-0,22; 0,19]; 0,8933
BMI 25-<30	33	7 (21,2)	9	5 (55,6)	0,22 [0,05; 1,02]; 0,0533 0,38 [0,16; 0,92]; 0,0319 -0,34 [-0,70; 0,01]; 0,0568
BMI ≥30	18	7 (38,9)	5	1 (20,0)	2,55 [0,23; 27,71]; 0,4431 1,94 [0,31; 12,32]; 0,4802 0,19 [-0,23; 0,61]; 0,3743
BMI n.b.	1	0	0	0	n.b.
<i>Hämoglobin (Labor) Grad 1-4</i>					
BMI <25	30	19 (63,3)	28	13 (46,4)	1,99 [0,70; 5,70]; 0,1981 1,36 [0,84; 2,21]; 0,2068 0,17 [-0,08; 0,42]; 0,1898
BMI 25-<30	33	9 (27,3)	9	5 (55,6)	0,30 [0,07; 1,37]; 0,1210 0,49 [0,22; 1,10]; 0,0841 0,28 [-0,64; 0,08]; 0,1220
BMI ≥30	18	10 (55,6)	5	2 (40,0)	1,88 [0,25; 14,08]; 0,5412 1,39 [0,44; 4,39]; 0,5757 0,16 [-0,33; 0,64]; 0,5312
BMI n.b.	1	0	0	0	n.b.
<b>Unerwünschte Ereignisse nach IL28B</b>					
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) Grad 1-4</i>					
IL28B CC	22	4 (18,2)	9	6 (66,7)	0,11 [0,02; 0,65]; 0,0144 0,27 [0,10; 0,74]; 0,0108 0,48 [-0,83; -0,14]; 0,0063
IL28B CT	40	9 (22,5)	27	5 (18,5)	1,28 [0,38; 4,34]; 0,6946 1,22 [0,46; 3,23]; 0,6964 0,04 [-0,16; 0,24]; 0,6898
IL28B TT	20	5 (25,0)	6	3 (50,0)	0,33 [0,05; 2,21]; 0,2555 0,50 [0,17; 1,51]; 0,2180 0,25 [-0,69; 0,19]; 0,2685
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko					

Die Subgruppenanalysen, stratifiziert nach BMI, zeigen, dass in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht. Lediglich für Grad 1-4 Anämien zeigt sich anhand des RR ein signifikanter Unterschied. In der Subgruppenanalyse, stratifiziert nach IL28B-Genotyp zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von DCV/PEG-IFNa/RBV in der Subgruppe des IL28B-Genotyps CC. Aufgrund der teilweise geringen Patientenzahlen und der geringen Relevanz der Subgruppen in der heutigen klinischen Praxis sind diese Subgruppen jedoch nicht aussagekräftig.

Im Weiteren werden die als relevant erachteten Subgruppenanalysen dargestellt, die einen statistisch signifikanten Interaktionstest ( $p < 0,2$ ) zeigen.

#### 4.3.1.3.3.2 Für die Nutzenbewertung relevante Subgruppenanalysen

##### 4.3.1.3.3.2.1 Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – RCT

Tabelle 4-113: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen zu Woche 24 des Follow-up (SVR<sub>24</sub>) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ländern (modifizierte ITT-Population)

Studie Endpunkt Subgruppe	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ARR [95%-KI]; p-Wert
AI444042					
<b>SVR<sub>24</sub></b>					
Frankreich	43	34 (79,1)	23	9 (39,1)	5,88 [1,93; 17,90]; 0,0018 2,02 [1,19; 3,44]; 0,0096 0,40 [0,17; 0,63]; 0,0008
Griechenland	0	0	3	2 (66,7)	-
Italien	9	8 (88,9)	4	0	51,00 [1,70; 1525,81]; 0,0234 8,05 [0,58; 110,87]; 0,1190 0,89 [0,55; 1,23]; <0,0001
Spanien	19	13 (68,4)	8	5 (62,5)	1,30 [0,23; 7,32]; 0,7660 1,09 [0,59; 2,03]; 0,7739 0,06 [-0,34; 0,45]; 0,7691
Großbritannien	3	2 (66,7)	0	0	-
USA+Puerto Rico	8	7 (87,5)	4	1 (25)	21,00 [0,96; 458,84]; 0,0530 3,50 [0,63; 19,50]; 0,1528 0,62 [0,14; 1,11]; 0,0111
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response).					

Ein numerischer Vorteil zugunsten DCV/PEG-IFNa/RBV besteht in allen Subgruppen außer Griechenland. Für Frankreich besteht anhand des OR und RR und für Italien anhand des OR ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DCV/PEG-IFNa/RBV. In den weiteren Subgruppen ist die Anzahl eingeschlossener Patienten zu gering, um einen statistisch signifikanten Unterschied zeigen zu können. Da alle berechenbaren Effekte in die gleiche Richtung zeigen und die numerischen Unterschiede bei den Ereigniszahlen fast ausnahmslos sehr deutlich zugunsten von DCV/PEG-IFNa/RBV ausgeprägt sind, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

#### 4.3.1.3.3.2 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-114: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bzw.

Therapieabbrüche aufgrund UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (modifizierte ITT-Population)

Studie Endpunkt Subgruppe	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
AI444042					
<b>Gesamtrate SUE</b>					
≤800.000 IU/ml	43	5 (11,6)	26	0	7,57 [0,40; 142,79]; 0,1767 6,70 [0,39; 116,37]; 0,1915 0,12 [0,01; 0,23]; 0,0386
>800.000 IU/ml	39	3 (7,7)	16	2 (12,5)	0,58 [0,09; 3,87]; 0,5767 0,62 [0,11; 3,34]; 0,5738 -0,05 [-0,23; 0,13]; 0,6053
<b>Therapieabbrüche aufgrund UE</b>					
≤800.000 IU/ml	43	4 (9,3)	26	1 (3,8)	2,56 [0,27; 24,28]; 0,4117 2,42 [0,29; 20,49]; 0,4178 0,05 [-0,06; 0,17]; 0,3483
>800.000 IU/ml	39	0	16	2 (12,5)	0,07 [0,00; 1,62]; 0,0982 0,08 [0,00; 1,65]; 0,1027 -0,12 [-0,30; 0,05]; 0,1540
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko					

Es ergeben sich Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die HCV-RNA-Konzentration zu Baseline bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Therapieabbrüche aufgrund UE. Bei Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration zu Baseline ≤800.000 IU/ml traten unter DCV/PEG-IFNa/RBV mehr SUE und Therapieabbrüche auf als unter einer Behandlung mit Placebo/PEG-IFNa/RBV. Bei Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration zu Baseline >800.000 IU/ml traten diese Ereignisse unter Placebo/PEG-IFNa/RBV häufiger auf. Die Effektmaße sind hierbei allerdings statistisch nicht

signifikant und die Ereignisraten gering, so dass diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant ist.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Anämien (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (modifizierte ITT-Population)

Studie Endpunkt Subgruppe	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
AI444042					
<b>Anämien (PT): Grad 1-4</b>					
<49 Jahre	41	5 (12,2)	20	6 (30,0)	0,32 [0,09; 1,23]; 0,0988 0,41 [0,14; 1,17]; 0,0959 -0,18 [-0,40; 0,05]; 0,1200
≥49 Jahre	41	15 (36,6)	22	6 (27,3)	1,54 [0,50; 4,78]; 0,4562 1,34 [0,61; 2,96]; 0,4675 0,09 [-0,14; 0,33]; 0,4420
<b>Anämien (PT): Grad 3-4</b>					
<49 Jahre	41	0	20	2 (10,0)	0,09 [0,00; 1,95]; 0,1246 0,10 [0,00; 1,96]; 0,1292 -0,10 [-0,24; 0,04]; 0,1685
≥49 Jahre	41	6 (14,6)	22	2 (9,1)	1,71 [0,32; 9,31]; 0,5324 1,61 [0,35; 7,32]; 0,5377 0,06 [-0,11; 0,22]; 0,5016
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko					

Zum Endpunkt Anämien vom Grad 1-4 und Grad 3-4 ergeben sich Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter. Der Anteil an Patienten mit Anämien vom Grad 1-4 und vom Grad 3-4 war in der Subgruppe der unter 49-jährigen in der DCV-Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe. In der Subgruppe der über 49-jährigen zeigte sich ein gegenläufiger Effekt. Die Effektmaße sind hierbei allerdings statistisch nicht signifikant, so dass diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant ist.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für abnormales Hämoglobin (Labor) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter und HCV-RNA zu Baseline (modifizierte ITT-Population)

Studie Endpunkt Subgruppe	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
AI444042					
<b>Hämoglobin (Labor): Grad 1-4</b>					
<49 Jahre	41	15 (36,6)	20	11 (55,0)	0,47 [0,16; 1,40]; 0,1756 0,67 [0,38; 1,17]; 0,1575 -0,18 [-0,45; 0,08]; 0,1703
≥49 Jahre	41	23 (56,1)	22	9 (40,9)	1,85 [0,65; 5,27]; 0,2527 1,37 [0,78; 2,43]; 0,2781 0,15 [-0,10; 0,41]; 0,2440
<b>Hämoglobin (Labor): Grad 1-4</b>					
≤800.000 IU/ml	43	22 (51,2)	26	10 (38,5)	1,68 [0,62; 4,51]; 0,3069 1,33 [0,75; 2,35]; 0,3241 0,13 [-0,11; 0,37]; 0,2983
>800.000 IU/ml	39	16 (41,0)	16	10 (62,5)	0,42 [0,13; 1,38]; 0,1523 0,66 [0,38; 1,12]; 0,1226 -0,21 [-0,50; 0,07]; 0,1370
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko					

Bezüglich der Hämoglobinwerte vom Grad 1-4 ergeben sich Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter und durch die HCV-RNA zu Baseline. Bei Patienten unter 49 Jahren traten unter DCV/PEG-IFNa/RBV weniger abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 1-4 auf. Bei Patienten über 49 Jahren ist dieser Anteil unter Placebo/PEG-IFNa/RBV geringer. Die Effektmaße sind hierbei allerdings statistisch nicht signifikant, so dass diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant ist. Bei Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration zu Baseline ≤800.000 IU/ml traten unter DCV/PEG-IFNa/RBV mehr abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 1-4 auf als unter Placebo/PEG-IFNa/RBV. Bei Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration zu Baseline >800.000 IU/ml ist dieser Anteil unter Placebo/PEG-IFNa/RBV größer. Die Effektmaße sind hierbei allerdings statistisch nicht signifikant, so dass diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant ist.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter und HCV-RNA zu Baseline (modifizierte ITT-Population)

Studie Endpunkt Subgruppe	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert ARR [95%-KI], p-Wert
AI444042					
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC): Grad 1-4</b>					
<49 Jahre	41	8 (19,5)	20	9 (45,0)	0,30 [0,09; 0,96]; 0,0419 0,43 [0,20; 0,95]; 0,0377 -0,25 [-0,50; -0,01]; 0,0453
≥49 Jahre	41	10 (24,4)	22	5 (22,7)	1,10 [0,32; 3,74]; 0,8826 1,07 [0,42; 2,75]; 0,8830 0,02 [-0,20; 0,24]; 0,8817
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC): Grad 1-4</b>					
≤800.000 IU/ml	43	6 (14,0)	26	9 (34,6)	0,31 [0,09; 1,00]; 0,0498 0,40 [0,16; 1,00]; 0,0506 -0,21 [-0,42; 0,00]; 0,0540
>800.000 IU/ml	39	12 (30,8)	16	5 (31,2)	0,98 [0,28; 3,44]; 0,9720 0,98 [0,41; 2,34]; 0,9720 0,00 [-0,27; 0,26]; 0,9721
ARR: Absolute Risikoreduktion; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)					

Bezüglich Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) vom Grad 1-4 ergeben sich Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter und die HCV-RNA-Konzentration zu Baseline. Bei Patienten unter 49 Jahren traten unter DCV/PEG-IFNa/RBV statistisch signifikant weniger Infektionen und parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-4 auf als unter Placebo/PEG-IFNa/RBV. Bei Patienten über 49 Jahren ist dieser Anteil unter Placebo/PEG-IFNa/RBV geringer. Bei Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration zu Baseline ≤800.000 IU/ml traten laut OR unter DCV/PEG-IFNa/RBV statistisch signifikant weniger Infektionen und parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-4 auf als unter Placebo/PEG-IFNa/RBV.

#### 4.3.1.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

In der vorliegenden Bewertung des Zusatznutzens von DCV im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden zur Beantwortung der Fragestellung zu Therapie-naiven Patienten mit HCV-Genotyp 4-Infektion zwei direkt vergleichende RCT eingeschlossen. In diesen wurde die Kombination aus DCV/PEG-IFNa/RBV direkt mit der Kombination aus Placebo/PEG-IFNa/RBV verglichen. Patienten, die nach Woche 4 und 12 Response auf die Therapie zeigten, brachen dabei nach 24 Wochen DCV und PEG IFNa/RBV ab, während Patienten, die nach Woche 4 und 12 keinen Response zeigten, die Therapie mit PEG-IFNa/RBV bis Woche 48 weiter eingenommen haben. In Studie AI444042 wurden sowohl Responder als auch Nonresponder gemäß Zulassung untersucht. In Studie AI444010 wurden allerdings nur Patienten, die nach Woche 4 und, in diesem Fall Woche 10 (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2), einen Response zeigten, zulassungskonform behandelt. Dies wurde in der Darstellung der Ergebnisse insofern berücksichtigt, dass primär die Ergebnisse aus Studie AI444042 berücksichtigt werden. Studie AI444010 wird ergänzend dargestellt.

### **Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose**

#### ***Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)***

Hinsichtlich der virologischen Wirksamkeit wurden die beiden Parameter SVR<sub>12</sub> und SVR<sub>24</sub> betrachtet. In Studie AI444042 zeigte sich dabei für beide Endpunkte ein zugunsten von DCV statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Während unter einer Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV 65,2% der Patienten ein SVR<sub>12</sub> erreichten, lag dieser Anteil in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 39,5%. Das OR [95%-KI] liegt für die SVR<sub>12</sub> dabei bei 2,88 [1,27; 6,51] mit p=0,0114 und das RR [95%-KI] bei 1,65 [1,07; 2,54] mit p=0,0220; beide Effektschätzer sind statistisch signifikant. Zu Woche 24 des Follow-up werden diese Ergebnisse bestätigt bzw. sogar bestärkt. So zeigten 78,3% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und 42,1% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe eine SVR<sub>24</sub>. Das OR [95%-KI] beträgt 4,95 [2,09; 11,71] mit p=0,0003 und ist wie auch das RR [95%-KI] mit 1,86 [1,25; 2,75] mit p=0,0020 statistisch signifikant zugunsten von DCV/PEG-IFNa/RBV.

Auch bei reiner Berücksichtigung der Nonresponder in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe besteht kein Unterschied hinsichtlich der SVR zu einer Behandlung mit Placebo/PEG-IFNa/RBV, unabhängig von Response zu Woche 4 und 12.

In Studie AI444010 zeigten sich konsistente Ergebnisse hinsichtlich der SVR unter den Respondern (DCV/PEG-IFNa/RBV: 100%; Placebo/PEG-IFNa/RBV: 50,0%).

#### ***Unerwünschte Ereignisse***

##### ***Gesamtrate unerwünschter Ereignisse***

In fast allen Patienten beider Gruppen in Studie AI444042 wurde mindestens ein UE beobachtet (DCV/PEG-IFNa/RBV: 98,6%, Placebo/PEG-IFNa/RBV: 94,7%). Der

Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 3,78 [0,33; 43,09], p=0,2845; RR [95%-KI]: 1,04 [0,96; 1,13], p=0,3349).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in Studie AI444010. Alle Patienten beider Gruppen hatten mindestens ein UE.

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in jeweils beiden Gruppen der Studien, sind die Ergebnisse für beide Studien identisch.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe in Studie AI444042 trat bei 10,1% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 5,3% der Patienten mindestens ein SUE auf. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 2,03 [0,40; 10,31], p=0,3922; RR [95%-KI]: 1,93 [0,42; 8,82], p=0,3977).

In Studie AI444010 traten keine SUE auf.

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in jeweils beiden Gruppen der Studien, sind die Ergebnisse für beide Studien identisch.

#### *Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse*

In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe in Studie AI444042 brachen 5,8% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe 7,9% der Patienten die Behandlung aufgrund von UE ab. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,72 [0,15; 3,39], p=0,6757; RR [95%-KI]: 0,73 [0,17; 3,11], p=0,6750).

In Studie AI444010 gab es einen Patienten (16,7%) in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe, der die Therapie aufgrund von UE abbrach.

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse sehr ähnlich. In der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe der Studie AI444042 reduziert sich die Anzahl der Abbrecher aufgrund UE auf 5,3%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. In Studie AI444010 gab es in den ersten 24 Wochen keine Therapieabbrüche aufgrund von UE.

#### *Todesfälle*

In keiner der beiden Studien traten Todesfälle auf.

#### *Anämien (PT)*

Insgesamt traten in Studie AI444042 bei 18,8% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und bei 28,9% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe Anämien vom Grades 1-4 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch jedoch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 0,57 [0,23; 1,44], p=0,2333; RR [95%-KI]: 0,65 [0,32; 1,31], p=0,2282).

Grad 3-4 Anämien traten bei 5,8% der DCV/PEG-IFNa/RBV-Patienten und 10,5% der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Patienten auf. Auch dieser Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 0,52 [0,12; 2,22], p=0,3800; RR [95%-KI]: 0,55 [0,15; 2,08], p=0,3787).

In Studie AI444010 trat nur bei einem Patienten (16,7%) in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe eine Anämie milder Ausprägung (Grad 1-2) auf.

Berücksichtigt man nur Anämien vom Grad 1-4 bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse sehr ähnlich. In der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe reduziert sich die Anzahl der Patienten mit Anämien vom Grad 1-4 auf 26,3%. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse in Studie AI444010 sind identisch zu den Ergebnissen unter präspezifizierter Beobachtungsdauer. Hinsichtlich der Anämien vom Grad 3-4 sind die Ergebnisse identisch zu den Ergebnissen unter präspezifizierter Beobachtungsdauer.

#### Hämoglobin (Labor)

Abnormale Hämoglobinwerte (mittels Laboruntersuchung) traten in Studie AI444042 unter einer Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV bei 42,0% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 50,0% der Patienten auf. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,72 [0,33; 1,61], p=0,4282; RR [95%-KI]: 0,84 [0,55; 1,28], p=0,4196). Abnormale Hämoglobinwerte mit schwerer Ausprägung (Grad 3-4) traten bei 8,7% der DCV/PEG-IFNa/RBV-behandelten und bei 10,5% der Placebo/PEG-IFNa/RBV-behandelten Patienten auf. Auch dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,81 [0,21; 3,07], p=0,7559; RR [95%-KI]: 0,83 [0,25; 2,75], p=0,7553).

In Studie AI444010 wurden bei 50,0% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV- und 33,3% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe abnormale Hämoglobinwerte beobachtet. Alle Ereignisse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2).

Berücksichtigt man nur abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 1-4 bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse sehr ähnlich. In der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe in Studie AI444042 reduziert sich die Anzahl der Patienten mit abnormalen Hämoglobinwerten vom Grad 1-4 auf 47,4%. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Auch in Studie AI444010 reduziert sich die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe um einen Patienten. Hinsichtlich abnormaler Hämoglobinwerte vom Grad 3-4 sind die Ergebnisse identisch zu den Ergebnissen unter präspezifizierter Beobachtungsdauer.

#### *Hämatologische Ereignisse*

##### Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt): Pancytopenie

In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe der Studie AI444042 trat bei keinem der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 2,6% der Patienten eine Pancytopenie auf. Der

Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,18 [0,01; 4,52], p=0,2971; RR [95%-KI]: 0,18 [0,01; 4,42], p=0,2972).

In Studie AI444010 traten keine Pancytopenien auf.

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in jeweils beiden Gruppen der Studien, sind die Ergebnisse identisch.

#### Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion

In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe der Studie AI444042 traten bei 2,9% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei keinem Patienten Grad 3-4 Neutropenien nach einer Infektion auf. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 2,85 [0,13; 60,95], p=0,5024; RR [95%-KI]: 2,77 [0,14; 56,23], p=0,5072).

In Studie AI444010 wurde bei einem Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe eine Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion beobachtet.

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in jeweils beiden Gruppen der Studien, sind die Ergebnisse identisch.

#### *Hautausschläge*

Insgesamt traten in Studie AI444042 bei 26,1% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV- und bei 34,2% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe Hautausschläge vom Grad 1-4 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch jedoch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 0,68 [0,29; 1,60], p=0,3766; RR [95%-KI]: 0,76 [0,42; 1,38], p=0,3706).

Grad 3-4 Hautausschläge traten lediglich bei 1,4% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und bei keinem der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 1,69 [0,07; 42,41], p=0,7508; RR [95%-KI]: 1,66 [0,07; 39,81], p=0,7540).

In Studie AI444010 wurde bei einem Patienten (16,7%) in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe ein Grad 1-2 Hautausschlag beobachtet. Es traten keine Grad 3-4 Hautausschläge auf.

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse ähnlich. In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe in Studie AI444042 traten bei 24,6% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 26,3% der Patienten Hautausschläge vom Grad 1-4 bis Woche 24 auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse in Studie AI444010 sind identisch zu den Ergebnissen unter präspezifizierter Beobachtungsdauer. Hinsichtlich Grad 3-4 Hautausschlägen sind die Ergebnisse identisch zu den Ergebnissen unter präspezifizierter Beobachtungsdauer.

*Psychiatrische Ereignisse (SOC)*

Insgesamt traten in Studie AI444042 bei 34,8% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und bei 28,9% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe psychiatrische Ereignisse auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 1,31 [0,55; 3,09],  $p=0,5386$ ; RR [95%-KI]: 1,20 [0,66; 2,18],  $p=0,5444$ ). Alle psychiatrischen Ereignisse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2).

In Studie AI444010 wurden bei 16,7% bzw. bei 50,0% der Patienten in der DCV- bzw. Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe psychiatrische Ereignisse beobachtet. Auch hier waren alle Ereignisse von milder Ausprägung (Grad 1-2).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse ähnlich. In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe der Studie AI444042 traten bei 34,8% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 23,7% der Patienten psychiatrische Ereignisse vom Grad 1-2 bis Woche 24 auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. In Studie AI444010 reduzierte sich die Anzahl Patienten mit psychiatrischen Ereignissen Grad 1-2 um einen Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe.

*Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)*

Insgesamt traten in Studie AI444042 bei 21,7% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und bei 34,2% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch jedoch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 0,53 [0,22; 1,29],  $p=0,1631$ ; RR [95%-KI]: 0,64 [0,34; 1,19],  $p=0,1573$ ). Alle Ereignisse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten in Studie AI444010 bei 33,3% bzw. 16,7% der DCV- bzw. Placebo/PEG-IFNa/RBV-behandelten Patienten auf. Auch hier waren alle Ereignisse von milder Ausprägung (Grad 1-2).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse ähnlich. In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe der Studie AI444042 traten bei 20,3% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 34,2% der Patienten Infektionen und parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-2 bis Woche 24 auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. In Studie AI444010 ändern sich die Ergebnisse nicht. Grad 3-4 Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten nicht auf.

*Fatigue (PT)*

Grad 1-4 Fatigue trat in Studie AI444042 bei 5,8% der DCV/PEG-IFNa/RBV-Patienten und bei 15,8% der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 0,33 [0,09; 1,25],  $p=0,1017$ ; RR [95%-KI]: 0,37 [0,11; 1,22],  $p=0,1022$ ). Grad 3-4 Fatigue trat bei keinem der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und bei 2,6% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe auf. Der Unterschied ist auch hier nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,18 [0,01; 4,52],  $p=0,2971$ ; RR [95%-KI]: 0,18 [0,01; 4,42],  $p=0,2972$ ).

Bei 33,3% bzw. 50,0% der Patienten in der DCV- bzw. Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe in Studie AI444010 wurde Fatigue beobachtet. Alle Ereignisse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in jeweils beiden Gruppen der Studien, sind die Ergebnisse identisch.

*Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): gesamt*

Insgesamt traten in Studie AI444042 bei 21,7% der DCV/PEG-IFNa/RBV-behandelten und bei 21,1% der Placebo/PEG-IFNa/RBV-behandelten Patienten gastrointestinale Ereignisse auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist dabei nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,04 [0,40; 2,74], p=0,9341; RR [95%-KI]: 1,03 [0,48; 2,21], p=0,9342).

In Studie AI444010 traten keine gastrointestinalen Ereignisse auf.

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse ähnlich. In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe der Studie AI444042 traten bei 20,3% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 18,4% der Patienten gastrointestinale Ereignisse (gesamt) bis Woche 24 auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Anorektale Störungen

Bei 5,8% der DCV/PEG-IFNa/RBV- bzw. bei 7,9% der Placebo/PEG-IFNa/RBV-behandelten Patienten in Studie AI444042 traten anorektale Störungen auf. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,72 [0,15; 3,39], p=0,6757; RR [95%-KI]: 0,73 [0,17; 3,11], p=0,6750). Alle Ereignisse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in jeweils beiden Gruppen der Studien, sind die Ergebnisse identisch.

Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Gastrointestinale Störungen

Gastrointestinale Störungen traten in Studie AI444042 bei 15,9% der DCV/PEG-IFNa/RBV-Patienten und bei 15,8% der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 1,01 [0,34; 2,99], p=0,9835; RR [95%-KI]: 1,01 [0,41; 2,51], p=0,9835). Alle Ereignisse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse ähnlich. In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe der Studie AI444042 traten bei 14,5% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 13,2% der Patienten Grad 1-2 gastrointestinale Störungen bis Woche 24 auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

### *Übelkeit (PT)*

Insgesamt trat in Studie AI444042 bei 13,0% der DCV/PEG-IFNa/RBV-Patienten und bei 13,2% der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Patienten Übelkeit auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch jedoch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 0,99 [0,31; 3,20],  $p=0,9866$ ; RR [95%-KI]: 0,99 [0,36; 2,75],  $p=0,9866$ ). Alle Ereignisse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2).

In Studie AI444010 trat keine Übelkeit auf.

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse sehr ähnlich. In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe der Studie AI444042 trat bei 11,6% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 13,2% der Patienten Grad 1-2 Übelkeit bis Woche 24 auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Grad 3-4 Übelkeit trat nicht auf.

### *Kardiale Ereignisse (SOC)*

Grad 1-4 kardiale Ereignisse traten in Studie AI444042 bei 2,9% der DCV/PEG-IFNa/RBV-Patienten und bei 5,3% der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 0,54 [0,07; 3,98],  $p=0,5430$ ; RR [95%-KI]: 0,55 [0,08; 3,75],  $p=0,5425$ ). Grad 3-4 kardiale Ereignisse trat bei keinem DCV/PEG-IFNa/RBV- und bei 2,6% der Placebo/PEG-IFNa/RBV-behandelten Patienten auf. Der Unterschied ist auch hier nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,18 [0,01; 4,52],  $p=0,2971$ ; RR [95%-KI]: 0,18 [0,01; 4,42],  $p=0,2972$ ).

In Studie AI444010 traten keine kardialen Ereignisse auf.

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse sehr ähnlich. In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe der Studie AI444042 traten bei 1,4% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 2,6% der Patienten Grad 1-4 kardiale Ereignisse bis Woche 24 auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Grad 3-4 kardiale Ereignisse traten bis Woche 24 nicht auf.

## **Therapie-naive Patienten mit Zirrhose**

### *Dauerhaftes virologisches Ansprechen*

In Studie AI444042 zeigte sich bei beiden Endpunkten SVR<sub>12</sub> und SVR<sub>24</sub> ein deutlicher numerischer Vorteil zugunsten von DCV/PEG-IFNa/RBV. Die SVR<sub>12</sub> lag in der DCV-Gruppe bei 77,8%, die SVR<sub>24</sub> lag bei 66,7%. Unter Behandlung mit Placebo/PEG-IFNa/RBV lagen die SVR<sub>12</sub> und SVR<sub>24</sub> bei jeweils 25,0%. Für diese Unterschiede kann jedoch keine statistische Signifikanz gezeigt werden (OR [95%-KI]: SVR<sub>12</sub>: 10,50 [0,67; 165,11],  $p=0,0944$ ; SVR<sub>24</sub>: 6,00 [0,42; 85,25],  $p=0,1857$ ).

Auch bei reiner Berücksichtigung der Nonresponder in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe besteht kein Unterschied hinsichtlich dauerhaftem virologischen Ansprechen zu einer Behandlung mit Placebo/PEG-IFNa/RBV, unabhängig von Response zu Woche 4 und 12. Die SVR-Raten sind in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe sogar noch höher als in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe.

### *Unerwünschte Ereignisse*

#### *Gesamtrate UE*

In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe hatten 88,9% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe hatten alle Patienten mindestens ein UE. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 0,63 [0,02; 18,84],  $p=0,7896$ ; RR [95%-KI]: 0,89 [0,72; 1,11],  $p=0,3176$ ).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse identisch.

#### *SUE*

In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe trat bei einem (11,1%) Patienten mindestens ein SUE auf. Keiner der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe hatte ein SUE. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,59 [0,05; 47,52],  $p=0,7896$ ; RR [95%-KI]: 1,42 [0,07; 28,48],  $p=0,8183$ ).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse identisch.

#### *Therapieabbrüche aufgrund UE*

Es traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.

#### *Todesfälle*

In der Studie trat kein Todesfall auf.

#### *Anämien (PT)*

Insgesamt traten bei 44,4% der DCV/PEG-IFNa/RBV-behandelten Patienten und bei 25,0% der Placebo/PEG-IFNa/RBV-behandelten Patienten Anämien vom Grad 1-4 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch jedoch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 2,40 [0,18; 32,88],  $p=0,5121$ ; RR [95%-KI]: 1,78 [0,28; 11,28],  $p=0,5417$ ).

Grad 3-4 Anämien traten bei 11,1% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und bei keinem der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe auf. Auch hier ist der Unterschied zwischen den Behandlungen nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,59 [0,05; 47,52],  $p=0,7896$ ; RR [95%-KI]: 1,42 [0,07; 28,48],  $p=0,8183$ ).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse identisch.

### Hämoglobin (Labor)

Abnormale Hämoglobinwerte (mittels Laboruntersuchung) traten unter einer Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV bei 55,6% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 25,0% der Patienten auf. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 3,75 [0,27; 51,37],  $p=0,3223$ ; RR [95%-KI]: 2,22 [0,37; 13,38],  $p=0,3833$ ). Bei 11,1% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV- und bei keinem der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe traten Grad 3-4 abnormale Hämoglobinwerte auf. Auch dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,59 [0,05; 47,52],  $p=0,7896$ ; RR [95%-KI]: 1,42 [0,07; 28,48],  $p=0,8183$ ).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse identisch.

### *Hämatologische Ereignisse*

#### Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt): Pancytopenie

Es traten keine Pancytopenien auf.

#### Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion

Es traten keine Grad 3-4 Neutropenien nach einer Infektion auf.

### *Hautausschläge*

Insgesamt traten bei 44,4% der DCV/PEG-IFNa/RBV-behandelten Patienten und bei 25,0% der Placebo/PEG-IFNa/RBV-behandelten Patienten Hautausschläge auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch jedoch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 2,40 [0,18; 32,88],  $p=0,5121$ ; RR [95%-KI]: 1,78 [0,28; 11,28],  $p=0,5417$ ). Alle Ereignisse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse identisch.

### *Psychiatrische Ereignisse (SOC)*

Insgesamt traten bei 22,2% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und bei 25,0% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe psychiatrische Ereignisse auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 0,86 [0,05; 13,48],  $p=0,9127$ ; RR [95%-KI]: 0,89 [0,11; 7,20],  $p=0,9121$ ). Alle Ereignisse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse identisch.

### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)*

Bei 22,2% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und bei 25,0% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe traten Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch jedoch nicht signifikant (OR [95%-

KI]: 0,86 [0,05; 13,48],  $p=0,9127$ ; RR [95%-KI]: 0,89 [0,11; 7,20],  $p=0,9121$ ). Alle Ereignisse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2)..

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse ähnlich. In Studie AI444042 trat bei 22,2% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV und bei keinem der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe Infektionen und parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-2 bis Woche 24 auf. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

#### *Fatigue (PT)*

Fatigue trat bei 11,1% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und bei 25,0% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 0,38 [0,02; 8,10],  $p=0,5316$ ; RR [95%-KI]: 0,44 [0,04; 5,46],  $p=0,5264$ ). Alle Ereignisse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse identisch.

#### *Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): gesamt*

Insgesamt traten bei 22,2% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und bei keinem der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe gastrointestinale Ereignisse auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist dabei statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 3,00 [0,12; 77,64],  $p=0,5081$ ; RR [95%-KI]: 2,37 [0,14; 39,80],  $p=0,5492$ ).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse identisch.

#### Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Anorektale Störungen

Es traten keine anorektalen Störungen auf.

#### Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Gastrointestinale Störungen

Es wurden bei 22,2% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und bei keinem der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe gastrointestinale Störungen vom Grad 1-2 beobachtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist dabei nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 3,00 [0,12; 77,64],  $p=0,5081$ ; RR [95%-KI]: 2,37 [0,14; 39,80],  $p=0,5492$ ).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse identisch.

#### *Übelkeit (PT)*

Insgesamt trat bei 11,1% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und bei keinem der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe Übelkeit auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch jedoch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 1,59 [0,05; 47,52],

$p=0,7896$ ; RR [95%-KI]: 1,42 [0,07; 28,48],  $p=0,8183$ ). Alle Ereignisse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse identisch.

#### *Kardiale Ereignisse (SOC)*

Es traten keine kardialen Ereignisse auf.

#### **Therapie-naive Patienten mit/ohne Zirrhose**

Da die Anzahl der Patienten mit Zirrhose sehr gering ist, werden zusätzlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation aus Studie AI444042 dargestellt.

#### *Dauerhaftes virologisches Ansprechen*

Eine SVR<sub>12</sub> wurde von 68,3% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und 38,1% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe erreicht. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von DCV/PEG-IFNa/RBV (OR [95%-KI]: 3,50 [1,61; 7,61],  $p=0,0016$ ; RR [95%-KI]: 1,79 [1,19; 2,71],  $p=0,0056$ ). Zu Woche 24 des Follow-up besteht ein noch deutlicherer Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe erreichten 78,0% der Patienten ein SVR<sub>24</sub>, wohingegen nur 40,5% der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Patienten diesen Endpunkt erlangten. Der Unterschied ist auch hier statistisch signifikant zugunsten von DCV/PEG-IFNa/RBV (OR [95%-KI]: 5,23 [2,33; 11,73],  $p<0,0001$ ; RR [95%-KI]: 1,93 [1,31; 2,83],  $p=0,0008$ ).

Auch bei reiner Berücksichtigung der Nonresponder in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe besteht kein Unterschied hinsichtlich dauerhaftem virologischen Ansprechen zu einer Behandlung mit Placebo/PEG-IFNa/RBV, unabhängig von Response zu Woche 4 und 12. Die SVR-Raten sind im DCV/PEG-IFNa/RBV sogar noch höher als in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe.

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Länder ( $p=0,1687$ ). Da jedoch alle berechenbaren Effekte in die gleiche Richtung zeigen und die numerischen Unterschiede bei den Ereigniszahlen fast ausnahmslos sehr deutlich zugunsten von DCV/PEG-IFNa/RBV ausgeprägt sind, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

#### *Unerwünschte Ereignisse*

##### *Gesamtrate unerwünschter Ereignisse*

Hinsichtlich der Gesamtrate UE (DCV/PEG-IFNa/RBV: 97,6%; Placebo/PEG-IFNa/RBV: 95,2%) besteht zwischen den Behandlungen kein statistisch signifikanter Unterschied (OR [95%-KI]: 2,00 [0,27; 14,72],  $p=0,4962$ ; RR [95%-KI]: 1,02 [0,95; 1,11],  $p=0,5332$ ). Die zusätzliche Behandlung mit DCV hat demnach zu keiner Erhöhung des Auftretens von UE geführt.

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse identisch.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Hinsichtlich des Auftretens von SUE (DCV/PEG-IFNa/RBV: 9,8%; Placebo/PEG-IFNa/RBV: 4,8%) besteht zwischen den Behandlungen kein statistisch signifikanter Unterschied (OR [95%-KI]: 2,16 [0,44; 10,67],  $p=0,3438$ ; RR [95%-KI]: 2,05 [0,46; 9,22],  $p=0,3500$ ).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch HCV-RNA zu Baseline ( $p=0,1319$ ). Die Effektmaße sind hierbei allerdings statistisch nicht signifikant und die Ereignisraten gering, so dass diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant ist.

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse identisch.

#### *Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse*

Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund von UE (DCV/PEG-IFNa/RBV: 4,9%; Placebo/PEG-IFNa/RBV: 7,1%) besteht zwischen den Behandlungen zwar ein numerischer, aber kein statistisch signifikanter Unterschied (OR [95%-KI]: 0,67 [0,14; 3,13],  $p=0,6071$ ; RR [95%-KI]: 0,68 [0,16; 2,91],  $p=0,6062$ ).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch HCV-RNA zu Baseline ( $p=0,0683$ ). Die Effektmaße sind hierbei allerdings statistisch nicht signifikant und die Ereignisraten gering, so dass diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant ist.

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse ähnlich. In der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe ist nun ein Abbrecher weniger enthalten. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jedoch nicht statistisch signifikant.

#### *Todesfälle*

Es traten in keiner relevanten Behandlungsgruppe Todesfälle auf.

#### *Anämien (PT)*

Anämien traten bei 24,4% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und 28,6% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe auf. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,81 [0,35; 1,86],  $p=0,6149$ ; RR [95%-KI]: 0,85 [0,46; 1,57],  $p=0,6120$ ). Grad 3-4 Anämien traten bei 7,3% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und bei 9,5% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe auf. Auch dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 0,75 [0,20; 2,82],  $p=0,6701$ ; RR [95%-KI]: 0,77 [0,23; 2,57],  $p=0,6692$ ).

Es besteht sowohl für Grad 1-4 als auch für Grad 3-4 Anämien jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter ( $p=0,0815$  bzw.  $p=0,0972$ ). Die Effektmaße in den

einzelnen Subgruppen sind hierbei allerdings statistisch nicht signifikant, so dass diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant ist.

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse ähnlich. In der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe der Studie AI444042 ist nun ein Patient mit Grad 1-4 Anämien weniger enthalten. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jedoch nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse zu Grad 3-4 Anämien sind unverändert.

#### Hämoglobin (Labor)

Abnormale Hämoglobinwerte (mittels Laboruntersuchung) traten unter einer Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV bei 46,3% der Patienten und unter Behandlung mit Placebo/PEG-IFNa/RBV bei 47,6% der Patienten auf. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,95 [0,45; 2,00],  $p=0,8927$ ; RR [95%-KI]: 0,97 [0,66; 1,44],  $p=0,8923$ ). Grad 3-4 abnormale Hämoglobinwerte traten bei 11,0% der DCV/PEG-IFNa/RBV-Patienten und bei 9,5% der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Patienten auf. Auch dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,17 [0,34; 4,05],  $p=0,8029$ ; RR [95%-KI]: 1,15 [0,38; 3,52],  $p=0,8035$ ).

Es besteht für abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 1-4 jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter ( $p=0,0769$ ) bzw. die HCV-RNA zu Baseline ( $p=0,0794$ ). Die Effektmaße in den einzelnen Subgruppen sind hierbei allerdings statistisch nicht signifikant, so dass diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant ist.

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse ähnlich. In der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe ist nun ein Patient mit abnormalen Hämoglobinwerten vom Grad 1-4 weniger enthalten. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jedoch nicht statistisch signifikant. Abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 3-4 ändern sich nicht.

#### *Hämatologische Ereignisse*

##### Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt): Pancytopenie

Pancytopenien traten unter einer Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV bei keinem der Patienten und unter Behandlung mit Placebo/PEG-IFNa/RBV bei 2,4% der Patienten auf. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (OR und RR [95%-KI]: 0,17 [0,01; 4,21],  $p=0,2774$ ).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse identisch.

##### Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt): Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion

Grad 3-4 Neutropenien nach einer Infektion traten in 2,4% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und in keinem der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe auf. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch

signifikant (OR [95%-KI]: 2,64 [0,12; 56,24],  $p=0,5340$ ; RR [95%-KI]: 2,58 [0,13; 52,45],  $p=0,5383$ ).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse identisch.

#### *Hautausschläge*

Hautausschläge traten bei 28,0% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und bei 33,3% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe auf. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 0,78 [0,35; 1,74],  $p=0,5432$ ; RR [95%-KI]: 0,84 [0,49; 1,46],  $p=0,5389$ ). Grad 3-4 Hautausschläge traten bei 1,2% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und bei keinem der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe auf. Auch dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (OR [95%-KI]: 1,56 [0,06; 39,23],  $p=0,7855$ ; RR [95%-KI]: 1,55 [0,06; 37,13],  $p=0,7884$ ).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse ähnlich. In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe von Studie AI444042 traten bei 26,8% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 26,2% der Patienten Hautausschläge vom Grad 1-4 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jedoch nicht statistisch signifikant. Hautausschläge vom Grad 3-4 ändern sich nicht.

#### *Psychiatrische Ereignisse (SOC)*

Psychiatrische Ereignisse vom Grad 1-2 traten unter einer Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV bei 34,1% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 28,6% der Patienten auf. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,30 [0,58; 2,91],  $p=0,5302$ ; RR [95%-KI]: 1,20 [0,68; 2,10],  $p=0,5362$ ). Grad 3-4 psychiatrische Ereignisse traten in keiner der beiden Gruppen auf.

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse ähnlich. In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe von Studie AI444042 traten bei 34,1% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 23,8% der Patienten psychiatrische Ereignisse vom Grad 1-2 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jedoch nicht statistisch signifikant.

#### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)*

Infektionen und parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-2 traten unter einer Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV bei 22,0% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 33,3% der Patienten auf. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,56 [0,25; 1,29],  $p=0,1730$ ; RR [95%-KI]: 0,66 [0,36; 1,19],  $p=0,1661$ ). Grad 3-4 Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten in keiner der beiden Gruppen auf.

Es besteht für Grad 1-2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter ( $p=0,1301$ ) bzw. die HCV-RNA zu Baseline ( $p=0,1873$ ). In der Subgruppenanalyse, stratifiziert nach Alter, ergab sich ein statistisch signifikanter

Vorteil einer Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV gegenüber Placebo/PEG-IFNa/RBV (OR [95%-KI]: 0,30 [0,09; 0,96], p=0,0419; RR [95%-KI]: 0,43 [0,20; 0,95], p=0,0377). Und auch in der Subgruppe der Patienten mit  $\leq 800.000$  IU/ml HCV-RNA zu Baseline besteht hinsichtlich des OR ein statistisch signifikanter Vorteil von DCV/PEG-IFNa/RBV (OR [95%-KI]: 0,31 [0,09; 1,00], p=0,0498; RR [95%-KI]: 0,40 [0,16; 1,00], p=0,0506).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse ähnlich. In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe von Studie AI444042 traten bei 20,7% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 31,0% der Patienten Infektionen und parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-2 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jedoch nicht statistisch signifikant.

#### *Fatigue (PT)*

Bei 7,3% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und 16,7% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe wurde Fatigue beobachtet. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,39 [0,12; 1,26], p=0,1168; RR [95%-KI]: 0,44 [0,16; 1,22], p=0,1155). Grad 3-4 Fatigue trat bei 2,4% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und bei keinem Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe auf. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR und RR [95%-KI]: 0,17 [0,01; 4,21], p=0,2774).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse identisch.

#### *Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): gesamt*

Gastrointestinale Ereignisse traten unter einer Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV bei 20,7% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 19,0% der Patienten auf. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,11 [0,44; 2,84], p=0,8250; RR [95%-KI]: 1,09 [0,51; 2,31], p=0,8256).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse ähnlich. In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe von Studie AI444042 traten bei 19,5% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 16,7% der Patienten gastrointestinale Ereignisse (gesamt) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jedoch nicht statistisch signifikant.

#### Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Anorektale Störungen

Anorektale Störungen wurden bei 4,9% der Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe und 7,1% der Patienten in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe beobachtet. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,67 [0,14; 3,13], p=0,6071; RR [95%-KI]: 0,68 [0,16; 2,91], p=0,6062). Alle Ereignisse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse identisch.

Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt): Gastrointestinale Störungen

Gastrointestinale Störungen traten unter einer Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV bei 15,9% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 14,3% der Patienten auf. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,13 [0,40; 3,22],  $p=0,8186$ ; RR [95%-KI]: 1,11 [0,45; 2,71],  $p=0,8192$ ). Alle Ereignisse waren von milder Ausprägung (Grad 1-2).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse ähnlich. In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe von Studie AI444042 traten bei 14,6% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 11,9% der Patienten gastrointestinale Störungen vom Grad 1-2 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jedoch nicht statistisch signifikant. Gastrointestinale Störungen vom Grad 3-4 traten nicht auf.

*Übelkeit (PT)*

Übelkeit vom Grad 1-2 trat unter einer Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV bei 12,2% der Patienten und unter Behandlung mit Placebo/PEG-IFNa/RBV bei 11,9% der Patienten auf. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,03 [0,33; 3,23],  $p=0,9626$ ; RR [95%-KI]: 1,02 [0,37; 2,80],  $p=0,9626$ ). Grad 3-4 Übelkeit trat in keiner der beiden Gruppen auf.

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse ähnlich. In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe von Studie AI444042 trat bei 11,0% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 11,9% der Patienten Übelkeit vom Grad 1-2 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jedoch nicht statistisch signifikant.

*Kardiale Ereignisse (SOC)*

Kardiale Ereignisse traten unter einer Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV bei 2,4% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 4,8% der Patienten auf. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,50 [0,07; 3,68],  $p=0,4962$ ; RR [95%-KI]: 0,51 [0,07; 3,51],  $p=0,4956$ ). Grad 3-4 kardiale Ereignisse traten bei keinem der DCV/PEG-IFNa/RBV-Patienten und bei einem (2,4%) Placebo/PEG-IFNa/RBV-Patienten auf. Auch dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (OR und RR [95%-KI]: 0,17 [0,01; 4,21],  $p=0,2774$ ).

Berücksichtigt man nur Ereignisse bis Woche 24, also mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse ähnlich. In der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe von Studie AI444042 traten bei 1,2% der Patienten und in der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Gruppe bei 2,4% der Patienten kardiale Ereignisse vom Grad 1-4 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jedoch nicht statistisch signifikant.

## 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

Eine Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche wurde nicht durchgeführt, da für die Nutzenbewertung ausschließlich nicht vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen, anhand derer kein adjustierter indirekter Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführt werden kann.

#### 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 4-118: 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 4-119: 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 4-120: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-122: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.3.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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 4-123: 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 4-124: 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 4-125: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.3.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

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

#### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der*

**Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

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

#### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-126: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
AI444040	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsdauer 12 bis 24 Wochen Follow-up Woche 60 bis 72	DCV 60 mg und SOF 400 mg mit oder ohne RBV
AI444218	ja	ja	laufend	Behandlungsdauer 12 Wochen	DCV 60 mg, SOF 400 mg

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-126 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.*

Die in Tabelle 4-126 angegebenen Informationen sind auf dem Stand vom 03.07.2014.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-127 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-127: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
AI444218	Keine Ergebnisse verfügbar

#### **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.*

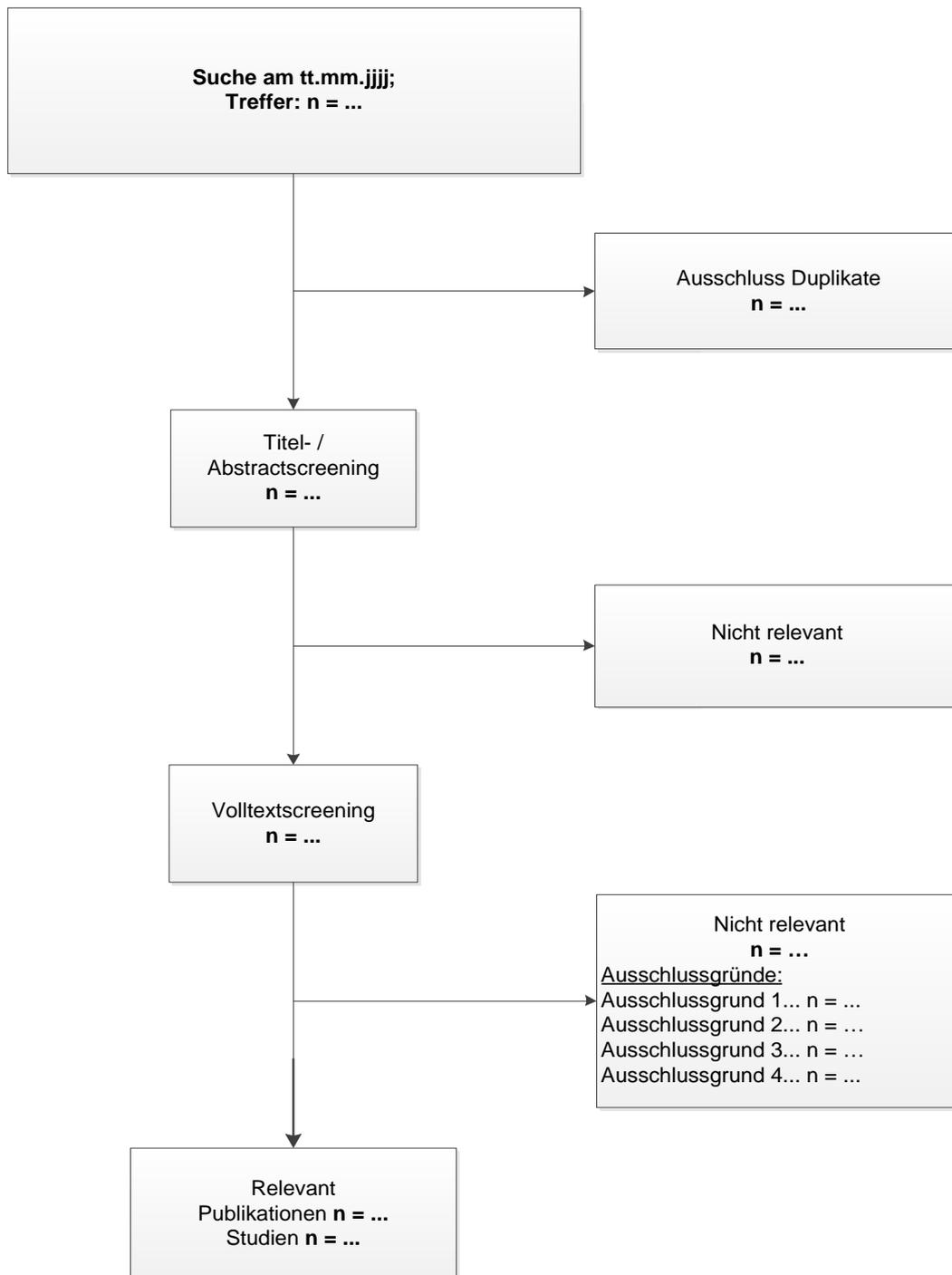


Abbildung 23: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

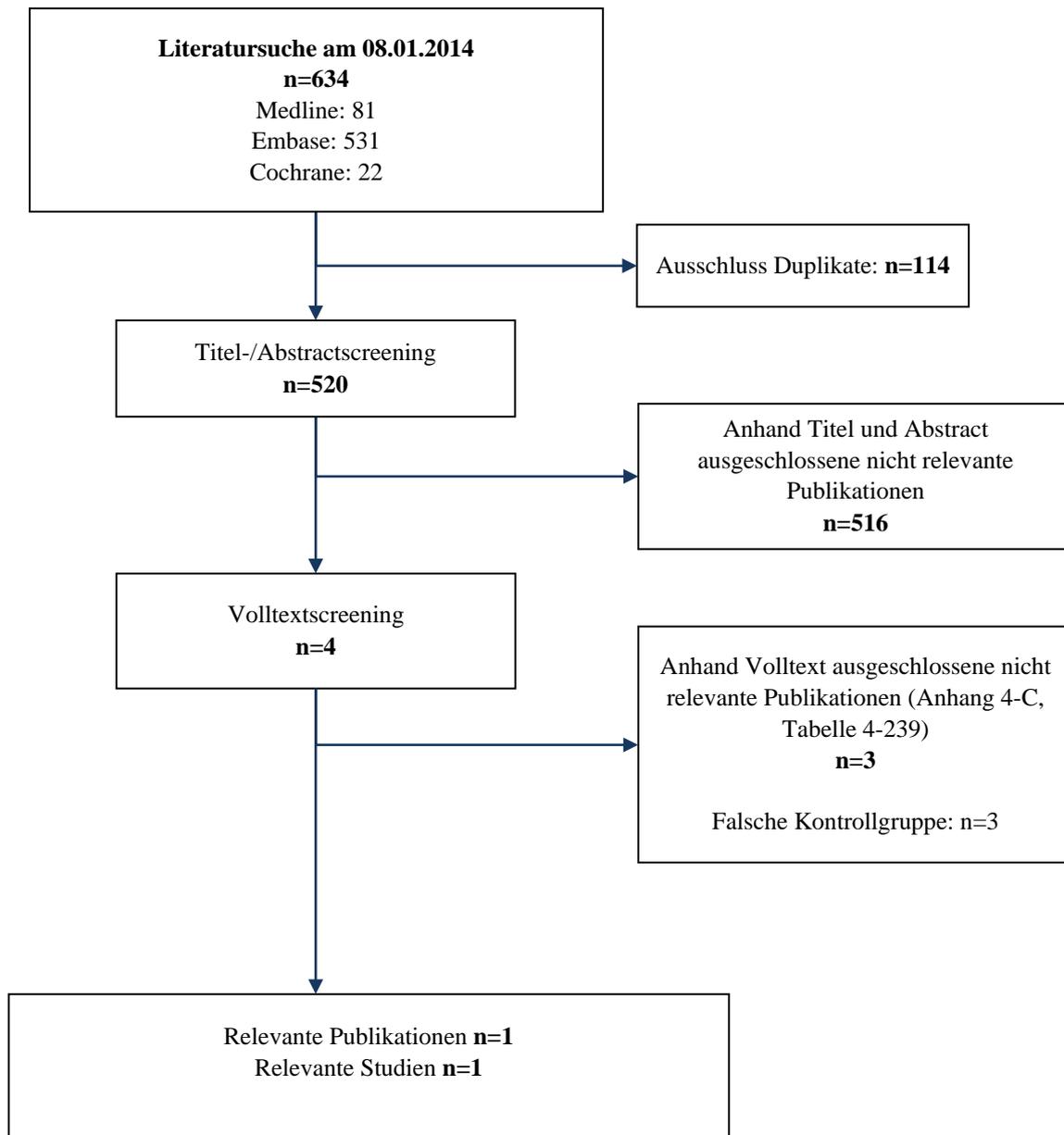
**Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel**

Abbildung 24: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die über die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden anhand der unter Abschnitt 4.2.2 definierten Selektionskriterien begutachtet und selektiert.

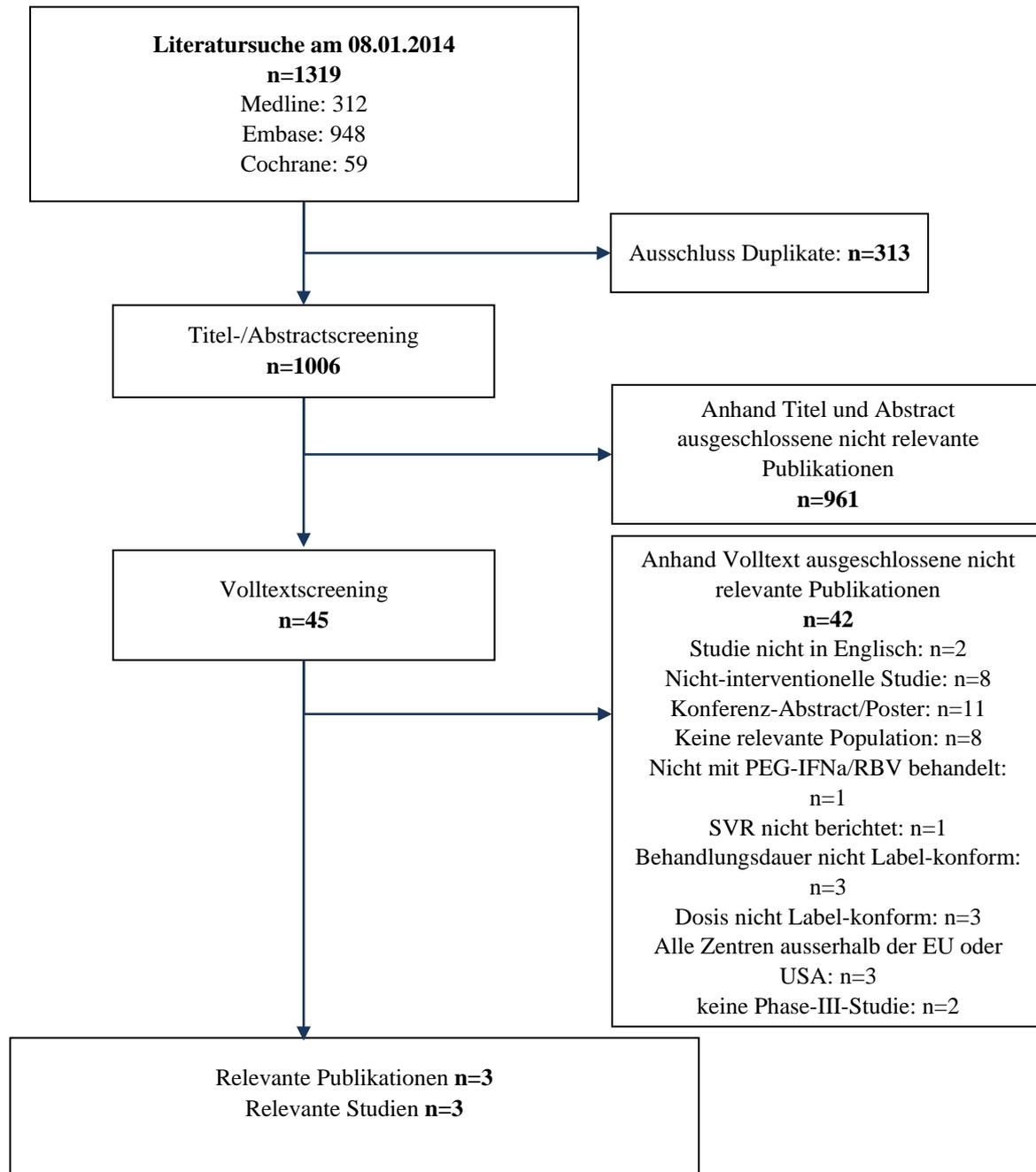
**Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie - MAIC**

Abbildung 25: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie - MAIC

Die über die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden anhand der in Tabelle 4-128 Selektionskriterien begutachtet und selektiert:

Tabelle 4-128: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von DCV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie - MAIC

	<b>Einschlusskriterien (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>
<b>Intervention</b>	TVR/PEG-IFNa/RBV oder BOC/PEG-IFNa/RBV
<b>Population</b>	Erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion:
<b>Endpunkte</b>	SVR
<b>Studientyp</b>	Phase-III-Studie
<b>Publikationstyp</b>	Vollpublikation in englischer Sprache

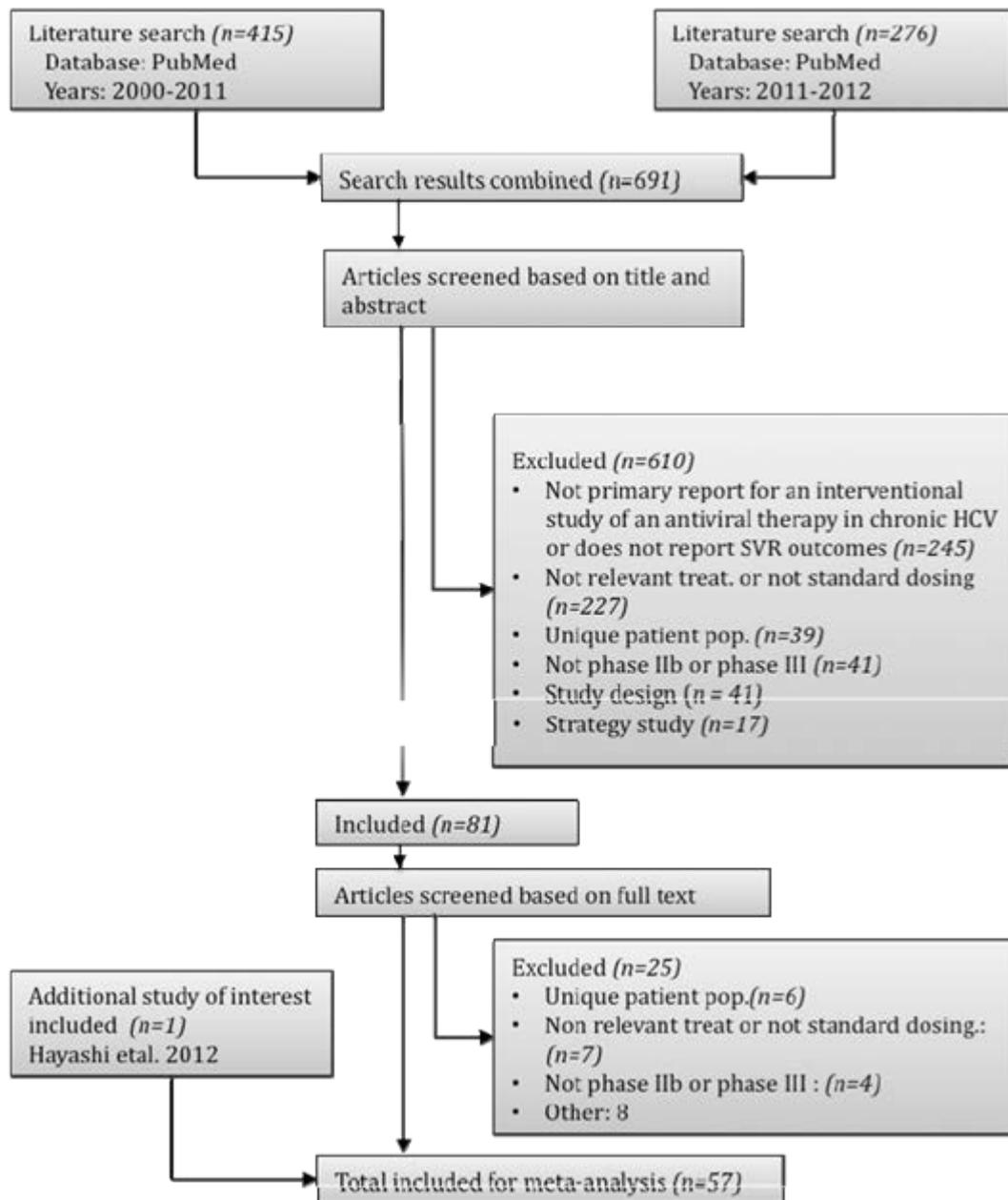
**Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Bayes-Benchmarking-Analyse**

Abbildung 26: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Bayes-Benchmarking-Analyse

Die über die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden anhand der in Tabelle 4-129 Selektionskriterien begutachtet und selektiert:

Tabelle 4-129: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von DCV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Bayes-Benchmarking-Analyse

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<b>Intervention</b>	Mindestens eine Behandlungsgruppe wurde mit der zu untersuchenden Therapie mit der folgenden Standarddosis behandelt: - IFN-2a: 180 µg 1 x wöchentlich - IFN-2b: 1.5 µg/kg 1 x wöchentlich - TVR: 750 mg alle 8 Stunden - BOC: 800 mg alle 8 Stunden	Nicht mindestens eine Behandlungsgruppe mit der zu untersuchenden Therapie (IFN/RBV, TVR- oder BOC-basierte Triple-Therapie) oder nicht mindestens eine Behandlungsgruppe wurde mit der zu untersuchenden Therapie mit der Standarddosis behandelt
<b>Population</b>	Erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion die Therapie-naiv sind oder bereits mit PEG-IFNa/RBV behandelt wurden	
<b>Endpunkte</b>		Keine Ergebnisse zur SVR <sub>24</sub>
<b>Studientyp</b>	- Studie an Menschen - Randomisierte Studie mit PEG-IFNa/RBV - Randomisierte oder einarmige Studie mit TVR- oder BOC-basierter Triple-Therapie	Studien in einer frühen Phase der Entwicklung, wie Pilotstudien, PK/PD-Studien, Phase-I-Studien, Dosisescalationsstudien, Phase-IIa-Studien, Phase-IIb-Studien, Strategiestudien, Studien mit verschiedenen Behandlungen in Subgruppen oder besonderen Patientenpopulationen; Studiendesign nicht vereinbar mit anderen Studien oder mit der Durchführbarkeit einer Meta-Analyse
<b>Publikationstyp</b>	Zwischen 2000 und 2012 veröffentlicht; Englische Sprache	Limitierte Generalisierbarkeit der Ergebnisse, bsp. eine besondere Patientenpopulation; Ergebnisse sind bereits innerhalb einer anderen Publikation veröffentlicht
BOC: Boceprevir; IFN: Interferon; PD: Pharmakodynamik; PEG-IFN: pegyliertes Interferon; PK: Pharmakokinetik; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir		

Die anhand des Volltext ausgeschlossenen nicht relevanten Publikationen finden sich in (Anhang 4-C, Tabelle 4-245).

#### 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 4-130) 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 4-130: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
AI444040	clinicaltrials.gov [NCT01359644] (clinicaltrials.gov, 2014b) WHO ICTRP [NCT01359644] (ICTRP, 2014c)	ja	ja	abgeschlossen
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 4-130 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 in Tabelle 4-130 angegebenen Informationen sind auf dem Stand vom 03.07.2014.

Eine Registersuche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht durchgeführt.

#### 4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-

*überschriften 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 4-131: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>						
AI444040	ja	ja	nein	ja (Bristol-Myers Squibb, 2013b)	ja clinicaltrials.gov [NCT01359644] (clinicaltrials.gov, 2014b) WHO ICTRP [NCT01359644] (ICTRP, 2014c)	ja (Sulkowski et al., 2014)
<b>Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>						
<b>placebo-kontrolliert</b>						
Bacon 2011	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Bacon et al., 2011)
Ciancio 2012	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Ciancio et al., 2012)
Fried 2002	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Fried et al., 2002)
Jacobson 2011	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Jacobson et al., 2011)
Kuboki 2007	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Kuboki et al., 2007)
McHutchison 2009a	nein	nein	ja	nein	nein	ja (McHutchison et al., 2009a)
McHutchison 2010	nein	nein	ja	nein	nein	ja (McHutchison et al., 2010)
Nelson 2012	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Nelson et al., 2012)
Poordad 2011	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Poordad et al., 2011)
Schaefer 2012	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Schaefer et al., 2012)
Torriani 2004	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Torriani et al., 2004)
Zeuzem	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Zeuzem

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
2011						et al., 2011)
<b>aktivkontrolliert</b>						
Abergel 2006	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Abergel et al., 2006)
Abu-Mouch 2011	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Abu-Mouch et al., 2011)
Berg 2006	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Berg et al., 2006)
Brady 2010	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Brady et al., 2010)
Cargnel 2005	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Cargnel et al., 2005)
Ferenci 2008	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Ferenci et al., 2008)
Hadziyannis 2004	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Hadziyannis et al., 2004)
Hezode 2009	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Hezode et al., 2009)
Jacobson 2007	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Jacobson et al., 2007)
Kumada 2012	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Kumada et al., 2012)
Kwo 2010	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Kwo et al., 2010)
Labarga 2012	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Labarga et al., 2012)
Lagging 2008	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Lagging et al., 2008)
Langlet 2009	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Langlet et al., 2009)
Liu 2008	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Liu et al., 2008)
Mangia 2010	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Mangia et al., 2010)
Manns 2011	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Manns et al., 2011)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Marcellin 2010	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Marcellin et al., 2010)
Marcellin 2011	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Marcellin et al., 2011)
McHutchison 2009b	nein	nein	ja	nein	nein	ja (McHutchison et al., 2009b)
Meyer-Wyss 2006	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Meyer-Wyss et al., 2006)
Nimer 2012	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Nimer und Mouch, 2012)
Poordad 2010	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Poordad et al., 2010)
Rodriguez-Torres 2012	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Rodriguez-Torres et al., 2012)
Rossignol 2009	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Rossignol et al., 2009)
Sherman 2011	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Sherman et al., 2011)
Shiffman 2007	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Shiffman et al., 2007)
Sjogren 2007	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Sjogren et al., 2007)
Yu 2007	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Yu et al., 2007)
Yu 2008	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Yu et al., 2008)
Ascione 2010	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Ascione et al., 2010)
Carrat 2004	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Carrat et al., 2004)
Chung 2004	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Chung et al., 2004)
Crespo	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Crespo et

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
2007						al., 2007)
Laguno 2009	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Laguno et al., 2009)
Manns 2001	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Manns et al., 2001)
Miyase 2012	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Miyase et al., 2012)
Nelson 2010	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Nelson et al., 2010)
Nevens 2010	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Nevens et al., 2010)
Pianko 2012	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Pianko et al., 2012)
Roberts 2009	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Roberts et al., 2009)
Rumi 2010	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Rumi et al., 2010)
Zeuzem 2010	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Zeuzem et al., 2010)
<b>unkontrolliert</b>						
Hayashi 2012	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Hayashi et al., 2012)
Muir 2011	nein	nein	ja	nein	nein	ja (Muir et al., 2011)
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

#### **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 4-132: 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
<b>Studien mit DCV</b>						
AI444040	Parallele, randomisierte, offene, ambulante Phase-II-Studie	Erwachsene Frauen und Männer, 18-70 Jahre, mit chronischer HCV- Infektion vom Genotyp 1 und 2/3; BMI 18-35 kg/m <sup>2</sup>	Therapie-naive Patienten mit 24-wöchiger Behandlungsphase: A. SOF 400 mg QD für 7 Tage, dann zusätzlich DCV 60 mg QD für GT1a/1b (n=15) B. SOF 400 mg QD für 7 Tage, dann zusätzlich DCV 60 mg QD für GT2/3 (n=16) C. DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD für GT1a/1b (n=14) D. DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD für GT2/3 (n=14) E. DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD/RBV für GT1a/1b (n=15) F. DCV 60 mg	Einschreibungs- und Screening-Phase: 4 Wochen Behandlung: 12 bzw. 24 Wochen Follow-up: 48 Wochen	USA und Puerto Rico 6/2011 – 1/2013	Primärer Endpunkt: SVR <sub>12</sub> (HCV-RNA <LLOQ, TND oder TD zu Follow-up- Woche 12); Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: HCV-RNA <LLOQ und TND zu Follow- up-Woche 12; HCV-RNA <LLOQ und TND zu Follow- up-Woche 24 Sicherheitsendpunkte: Mortalität UE

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
			QD/SOF 400 mg QD/RBV für GT2/3 (n=14)  Therapie-naive Patienten vom GT1 mit 12-wöchiger Behandlungsphase: G. DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD (n=41) H. DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD/RBV (n=41)  Mit TVR bzw. BOC vorbehandelte Patienten vom GT1 mit 24-wöchiger Behandlungsphase: I. DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD (n=20) J. DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD/RBV (n=21)			
<b>Studien für den MAIC und die Bayes-Benchmarking-Analyse</b>						
Sherman 2011 (TVR)	Parallel, offen, randomisiert, Phase- III	Erwachsene Frauen und Männer, 18-70 Jahre, mit chronischer HCV-	750 mg TVR oral alle 8 Stunden, 180 µg PEG-IFNa subkutan einmal	Behandlung: TVR: 12 Wochen PR: 24 bzw. 48 Wochen	Belgien, Niederlande, USA (einschließlich Puerto Rico)	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt:

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
		Infektion; GT1	wöchentlich, und 1.000 mg RBV pro Tag für Patienten <75 kg oder 1.200 mg RBV für Patienten >75 kg T12PR24: n=162 T12PR48 (rand): n=160 T12PR48 (nicht- rand.): n=118 Behandlung vor Woche 20 abgebrochen: n=100	Follow-up: T12PR24: 48 Wochen T12PR48: 24 Wochen	k.A.	UE
Jacobson 2011 (TVR)	Parallel, doppelblind, placebo-kontrolliert, Phase-III	Erwachsene Frauen und Männer, 18-70 Jahre, mit chronischer HCV- Infektion; GT1	750 mg TVR oral alle 8 Stunden, 180 µg PEG-IFNa subkutan einmal wöchentlich, und 1.000 mg RBV pro Tag für Patienten <75 kg oder 1.200 mg RBV pro Tag für Patienten >75 kg T12PR: n=365 T8PR: n=365 PR: n=365	Behandlung: TVR: 8 bzw. 12 Wochen PR: 12 bzw. 24 bzw. 48 Wochen Follow-up: bis Woche 72	International k.A.	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
Poordad 2011 (BOC)	Parallel, doppelblind, placebo-kontrolliert, Phase-III	Erwachsene Frauen und Männer, 18 Jahre oder älter, mit chronischer HCV-Infektion; GT1	800 mg BOC oral dreimal täglich, 1,5 µg/kg PEG-IFNa subkutan einmal wöchentlich, und 600 mg bis 1.400 mg RBV pro Tag für (gewichtsabhängig) PR48: n=364 RGT: n=368 BOC/PR48: n=367	Behandlung: BOC: 24 bzw. 44 Wochen PR: 28 bzw. 48 Wochen Follow-up: bis Woche 72	Argentinien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Portugal, Puerto Rico, Spanien, und USA k.A.	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE
<b>Zusätzliche Studien für die Bayes-Benchmarking-Analyse</b>						
Abergel 2006	parallel, kontrolliert, randomisiert, multizentrisch	Erwachsene zwischen 18 und 75 Jahren mit chronischer HCV-Infektion des GT1; keine vorhergehende Behandlung mit IFN und/oder RBV	<ul style="list-style-type: none"> <li>PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woche + RBV 800 mg/Tag (n=101 behandelte Patienten)</li> <li>PEG-IFNa-2b 0,75 µg/kg/Woche + RBV 800 mg/Tag (n=102 behandelte Patienten)</li> </ul>	Behandlung: bis Woche 48 Follow-up: bis Woche 72	Frankreich; Juli 2000 bis Dezember 2001	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> 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
Abu-Mouch 2011	parallel, kontrolliert, randomisiert, zwei Studienzentren	Erwachsene zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer HCV- Infektion des GT1; keine vorhergehende Behandlung aufgrund der HCV- Erkrankung; seronegativ für HBV, HDV und HIV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV + Vitamin D3 2.000 IU/d (n=36)</li> <li>• pegIFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV (n=36)</li> </ul> RBV-Dosierung: 1.000 mg/Tag für Patienten <75 kg, RBV 1.200 mg/Tag für Patienten >75 kg	Einführungsphase: Vitamin-D-Gabe für Patienten der Behandlungsgruppe, bis diese einen Vitamin-D-Spiegel >32 ng/ml erreicht haben Behandlungsphase: 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	2 Zentren in Israel; k.A.	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub>  Keine patientenrelevanten sekundären Endpunkte
Ascione 2010	parallel, offen, kontrolliert, randomisiert, monozentrisch	IFN-naïve Erwachsene ab 18 Jahren mit chronischer HCV- Infektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa 180 µg/Woche + RBV (n=160)</li> <li>• PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV (n=160)</li> </ul> RBV-Dosierung: 1.000 mg/Tag für Patienten <75 kg oder 1.200 mg/Tag für Patienten >75 kg	Behandlungsphase: 24 Wochen für Patienten des GT2/3 und 48 Wochen für Patienten des GT1 Follow-up-Phase: 24 Wochen	Italien; März 2004 bis Dezember 2006	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
Bacon 2011	parallel, doppelblind, kontrolliert, randomisiert, multizentrisch, Phase-III	Erwachsene mit chronischer HCV- Infektion des GT1; therapieerfahren (vorhergehende Behandlung mit IFN für mind. 12 Wochen) mit vorherigem Nichtansprechen oder Relapse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2b + RBV für 4 Wochen, dann Placebo + PEG-IFNa-2b+ RBV für 48 Wochen, (n=80)</li> <li>• PEG-IFN + RBV für 4 Wochen, dann BOC + PEG-IFNa-2b + RBV für 36 Wochen; Bei Ansprechen (HCV-RNA nicht nachweisbar zu Woche 8 und 12); Bei Nonresponse PEG-IFNa-2b + RBV bis Woche 48, (n=162)</li> <li>• PEG-IFNa-2b + RBV für 4 Wochen, dann BOC + PEG-IFNa-2b + RBV für 48 Wochen (n=161)</li> </ul> <p>PEG-IFNa-2b-</p>	Lead-in-Phase: bis Woche 4 Behandlungsphase: bis Woche 36 bzw. 48 Follow-up-Phase: bis Woche 72	80 Zentren in Nord Amerika und Europa; August bis November 2008	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>				
			Dosierung: 1,5 µg/kg/Woche RBV-Dosierung: 600 bis 1.400 mg/Tag nach Körpergewicht			
Berg 2006	parallel, offen, randomisiert, aktiv- kontrolliert, multizentrisch	Erwachsene zwischen 18 und 70 Jahre mit kompensierter chronischer HCV- Infektion des GT1; nicht vorbehandelt mit IFNa und/oder RBV;	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 400 mg/BID für 48 Wochen (n=230)</li> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 400 mg/BID für 72 Wochen (n=225)</li> </ul>	Behandlungsphase: 48 bzw. 72 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	18 Zentren in Deutschland; Dezember 2000 bis Juli 2001	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE
Brady 2010	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch	Patienten mit chronischer HCV- Infektion des GT1 oder -4; Therapie- naiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2b 3,0 µg/kg/Woch e + RBV (800- 1.400 mg/Tag nach Körpergewicht) bis Woche 12; dann PEG-IFNa- 2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV bis Woche 48 (n=299)</li> </ul>	Behandlungsphase: bis Woche 48 Follow-up-Phase: bis Woche 72	USA; März 2002 bis März 2005	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV bis Woche 48 (n=311)</li> </ul> RBV-Dosierung: 800-1.400 mg/Tag nach Körpergewicht			
Cargnel 2005	parallel, offen, randomisiert, multizentrisch	Erwachsene zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer HCV- Infektion; kompensierte chronische Lebererkrankung; HIV-positiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV 400 mg BID (n=69)</li> <li>PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e (n=66)</li> </ul>	Behandlungsphase: 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	Italien; Januar 2000 bis Juni 2001	Primäre Endpunkte: ETR, SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE
Carrat 2004	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, Phase-III	Erwachsene Patienten mit chronischer HCV- Erkrankung des GT1/4 und HIV- Infektion; keine vorherige Behandlung mit IFN; zumindest leichte Fibrose	<ul style="list-style-type: none"> <li>PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV 400 mg BID (n=206)</li> <li>IFNa-2b drei Millionen IU dreimal wöchentlich + RBV 400 mg BID (n=210)</li> </ul>	Behandlungsphase: 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	71 Zentren in Frankreich; Februar 2000 bis Februar 2002	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
Chung 2004	parallel, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch	Erwachsene ab 18 Jahren mit chronischer HCV- Infektion und HIV- Infektion; keine vorherige Behandlung mit IFNa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche für 48 Wochen + RBV (n=66)</li> <li>• IFNa-2a sechs Millionen IU dreimal wöchentlich für 12 Wochen, dann drei Millionen IU dreimal wöchentlich für 36 Wochen + RBV (n=67)</li> </ul>	Behandlungsphase: 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	21 Zentren in den USA Dezember 2000 bis Juni 2001	Primärer Endpunkt: Virologisches Ansprechen zu Behandlungswoche 24 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: SVR <sub>24</sub> UE
Ciancio 2012	parallel, doppelblind, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, international	Patienten mit kompensierter chronischer HCV- Infektion; vorheriges Nonresponse auf eine Kombinationstherapi e mit PEG-IFNa-2a + RBV oder PEG- IFNa-2b + RBV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 mg/Woche + RBV 800- 120 mg/Tag + Thymosin alfa-1 1,6 mg SC zweimal wöchentlich (n=275)</li> <li>• PEG-IFNa-2a 180 mg/Woche + RBV 800- 120 mg/Tag + Placebo analog (n=277)</li> </ul>	Behandlungsphase: 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	68 Zentren in Europa; k.A. zum Zeitraum	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
Crespo 2007	parallel, offen, randomisiert, monozentrisch	Erwachsene zwischen 18 und 60 Jahren mit chronischer HCV- Erkrankung und HIV-Infektion; keine Vorbehandlung mit Interferon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFNa-2b drei Millionen IU dreimal wöchentlich + RBV 800 mg/Tag (n=61)</li> <li>• PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV 800 mg/Tag (n=60)</li> </ul>	Behandlungsphase: 24 Wochen für GT2/3, 48 Wochen für GT1/4 Follow-up-Phase: 24 Wochen	Spanien; Januar 2001 bis April 2003	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE
Ferenci 2008	parallel, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer HCV- infektion des GT2/3; Therapie-naiv;	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 800 mg/Tag BID (n=123)</li> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 400 mg/Tag BID (n=122)</li> </ul>	Screening-Phase: 35 Tage Behandlungsphase: 24 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	Österreich; Mai 2003 bis Dezember 2006	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE
Fried 2002	parallel, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, international	Erwachsene Patienten mit chronischer HCV- Erkrankung; keine Vorbehandlung mit Interferon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 1.000 oder 1.200 mg/Tag (abhängig vom Körpergewicht) (n=453)</li> </ul>	Behandlungsphase: 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	81 Zentren weltweit; Februar 1999 bis April 2001	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + Placebo analog (n=224)</li> <li>• IFNa-2b drei Millionen IU dreimal wöchentlich + RBV 1.000 oder 1.200 mg/Tag (abhängig vom Körpergewicht) (n=444)</li> </ul>			
Hadziyannis 2004	parallel, doppelblind, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, international, Phase- III	Therapie-naive erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 800 mg/Tag für 24 Wochen (n=214)</li> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 1.000 mg/Tag (Körpergewicht &lt;75 kg) oder 1.200 mg/Tag (Körpergewicht ≥75 kg) für 24 Wochen (n=288)</li> </ul>	Behandlungsphase: 24 bzw. 48 Wochen  Follow-up-Phase: 24 Wochen	99 internationale Zentren  November 1999 bis Januar 2002	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub>  Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 800 mg/Tag für 48 Wochen (n=365)</li> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 1.000 mg/Tag (Körpergewicht &lt;75 kg) oder 1.200 mg/Tag (Körpergewicht ≥75 kg) für 48 Wochen (n=444)</li> </ul>			
Hayashi 2012	einarmig, multizentrisch, Phase-III	Erwachsene Patienten zwischen 20 und 65 Jahren mit chronischer HCV- Infektion des GT1; vorbehandelt mit IFN oder PEG-IFN mit Relapse oder Nonresponse	TVR 750 mg alle acht Stunden für 12 Wochen und PEG- IFN 1,5 µg/kg Woche + RBV 600 mg/Tag (Körpergewicht >60 kg) bzw. 800 mg (Körpergewicht 60- 80 kg) bzw. 1.000 mg (Körpergewicht >80 kg) für 24 Wochen (n=141)	Behandlungsphase: 36 Wochen  Follow-up-Phase: 24 Wochen	17 Zentren in Japan;  November 2008 bis August 2009	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub>  Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
Hezode 2009	parallel, partiell doppelblind (Gruppen mit RBV waren bis Woche 12 verblindet, Gruppe ohne RBV unverblindet), randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, international, Phase- IIb	Erwachsene Patienten mit chronischer HCV- Infektion des GT1; Therapie-naiv;	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TVR 1.250 mg zu Tag 1, dann 750 mg alle 8 Stunden für 12 Wochen + PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV (Dosierung nach Körpergewicht) für 24 Wochen (n=83)</li> <li>• TVR 1.250 mg zu Tag 1, dann 750 mg alle 8 Stunden + PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV (Dosierung nach Körpergewicht) für 12 Wochen (n=84)</li> <li>• TVR 1.250 mg zu Tag 1, dann 750 mg alle 8 Stunden + PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche für 12 Wochen (n=82)</li> </ul>	Behandlungsphase: 12, 24 oder 48 Wochen; Follow-up-Phase 48 Wochen	28 Zentren in Frankreich, Deutschland, dem Vereinigten Königreich und Österreich; August 2006 bis Januar 2007	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV (Dosierung nach Körpergewicht) für 48 Wochen (n=85)</li> </ul>			
Jacobson 2007	parallel, randomisiert, kontrolliert, offen, multizentrisch	Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit chronischer HCV- Infektion; Therapie- naiv, Körpergewicht <125 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV 800 mg/Tag (n=2.444)</li> <li>• PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV 800 mg/Tag (Körpergewicht &lt;65 kg) oder RBV 1.000 mg/Tag (65-85 kg) oder RBV 1.200 mg/Tag (85-105 kg) oder 1.400 mg/Tag (105-125 kg) (n=2.469)</li> </ul>	Behandlungsphase: 48 Wochen für GT1/4/5/6 oder 24 bzw. 48 Wochen für GT2/3  Follow-up-Phase: 24 Wochen	236 Zentren in den USA;  Januar 2000 bis März 2003	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub>  Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
Kuboki 2007	parallel, randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert, multizentrisch,	Japanische Patienten älter als 20 Jahre mit chronischer HCV- Infektion des GT1b; Therapie-naiv, Nonresponder und Relapser	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 600 mg/Tag (Körpergewicht &lt;60 kg) oder RBV 800 mg/Tag (60- 80 kg) oder RBV 1.000 mg/Tag (&gt;80 kg) (n=99)</li> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + Placebo analog (n=101)</li> </ul>	Behandlungsphase: 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	43 Zentren in Japan; Juni 2002 bis September 2004	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE
Kumada 2012	parallel, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch	Japanische Patienten zwischen 20 und 65 Jahren mit chronischer HCV- Infektion des GT1; Therapie-naiv; Körpergewicht 40- 120 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TVR 750 mg alle 8 Stunden für 12 Wochen + PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV für 24 Wochen (n=126)</li> <li>• PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV für 48 Wochen (n=63)</li> </ul>	Behandlungsphase: 24 bzw. 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	41 Zentren in Japan; November 2008 bis August 2010	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
			1.000 mg bei >80 kg			
Kwo 2010	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, international, Phase- II	Erwachsene Patienten mit chronischer HCV- Infektion des GT1 zwischen 18 und 60 Jahren; Therapie- naiv	Teil 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV 800- 1.400 mg/Tag (nach Körpergewicht) für 48 Wochen (n=104)</li> <li>• PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV 800- 1.400 mg/Tag (nach Körpergewicht) für 4 Wochen, dann PEG-IFNa- 2b + RBV + BOC 800 mg dreimal täglich für 24 Wochen (n=103)</li> <li>• PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV 800- 1.400 mg/Tag (nach Körpergewicht) für 4 Wochen,</li> </ul>	Behandlungsphase: 28, 44 bzw. 48 Wochen  Follow-up-Phase: 24 Wochen	67 Zentren in den USA, in Kanada und Europa;  Januar 2007 bis November 2008	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub>  Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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	
			<p>dann PEG-IFNa-2b + RBV + BOC 800 mg dreimal täglich für 44 Wochen (n=103)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2b + RBV + BOC 800 mg dreimal täglich für 28 Wochen (n=107)</li> <li>• PEG-IFNa-2b + RBV + BOC 800 mg dreimal täglich für 48 Wochen (n=103)</li> </ul> <p>Teil 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2b + RBV 800-1.400 mg/Tag (nach Körpergewicht + BOC 800 mg dreimal täglich für 48 Wochen (n=16)</li> <li>• PEG-IFNa-2b + RBV 400-1.000 mg/Tag</li> </ul>				

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
			(nach Körpergewicht) + BOC 800 mg dreimal täglich für 48 Wochen (n=59)			
Labarga 2012	parallel, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten über 18 Jahren mit chronischer HCV- Erkrankung; HIV- infiziert; keine Vorbehandlung mit IFN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Tag + RBV 1.000 oder 1.200 mg/Tag (nach Körpergewicht) (n=188)</li> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Tag + RBV 2.000 mg/Tag sowie Erythropoetin β (450 IU/kg/Woc he) während der ersten 4 Wochen, dann RBV 1.000 oder 1.200 mg/T (nach Körpergewicht) (n=169)</li> </ul>	Behandlungsphase: 48 bzw. 72 Wochen für GT1/4; 24 bzw. 48 Wochen für GT2/3 (jeweils responsegesteuert) Follow-up-Phase: 24 Wochen	k.A.	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
Lagging 2008	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, Phase-III	Erwachsene Patienten älter als 18 Jahre mit chronischer HCV-Infektion des GT2/3; Therapie- naiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 800 mg/Tag für 12 Wochen (n=194)</li> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 800 mg/Tag für 24 Wochen (n=188)</li> </ul>	Behandlungsphase: 12 bzw. 24 Woche Follow-up-Phase: 24 Wochen	31 Zentren in Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden; Februar 2004 bis November 2005	Primäre Endpunkte: SVR <sub>12</sub> SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE
Laguno 2009	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit chronischer HCV- Infektion und HIV- Koinfektion; nicht vorbehandelt aufgrund der HCV- Infektion;	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2b 80-150 µg /Woche (nach Körpergewicht) + RBV (n=86)</li> <li>• PEG-IFNa-2a 150 µg /Woche (nach Körpergewicht) + RBV (n=96)</li> </ul> <p>RBV-Dosierung: 800 mg/Tag für Patienten &lt;60 kg, 1.000 mg/Tag für 60-75 kg oder 1.200 mg für &gt;75 kg</p>	Behandlungsphase: 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	Fünf Zentren in Spanien; Januar 2003 bis März 2006	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
Langlet 2009	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, Phase-IV	Erwachsene Patienten mit chronischer HCV- Infektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV + Amatadin 200 mg/Tag (n=316)</li> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV (n=314)</li> </ul> RBV-Dosierung: 1.000 bis 1.200 mg/Tag nach Körpergewicht	Behandlungsphase: 48 Wochen für GT1, -4, -5, -6; 24 Wochen für GT2, -3 Follow-up-Phase:24 Wochen	Belgien; k.A. zum Zeitraum	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE
Liu 2008	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, Phase-II	Erwachsene asiatische Patienten ≥18 Jahre mit chronischer HCV- Erkrankung des GT1; Therapie-naiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180µg/Woche + RBV für 24 Wochen (n=154)</li> <li>• PEG-IFNa-2a 180µg/Woche + RBV für 48Wochen (n=154)</li> </ul> RBV-Dosierung: 1.000 mg/Tag für Patienten <75 kg, 1.200 mg/Tag für Patienten ≥75 kg	Behandlungsphase: 24 bzw. 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	5 Zentren in Taiwan; Juni 2006 bis März 2008	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
Mangia 2010	parallel, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit chronischer HCV- Infektion des GT3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2b 1,5µg/kg/Woche + RBV für 12 Wochen bei Response zu Woche 4, sonst für 36 Wochen (n=207)</li> <li>• PEG-IFNa-2b 1,5µg/kg/Woche + RBV für 24 Wochen (n=207)</li> </ul> RBV-Dosierung: 1.000 mg/Tag für Patienten <75 kg, 1.200 mg/Tag für Patienten ≥75 kg	Behandlungsphase: 12 bzw. 36 oder 24 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	14 Zentren in Italien; Januar 2006 bis Juni 2009	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE
Manns 2001	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, international	Erwachsene Patienten mit chronischer HCV- Infektion; Therapie- naiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV 800 mg/Tag für 48 Wochen (n=511)</li> <li>• PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e für die ersten vier Wochen, dann 0,5 µg/kg/Woch e für 44</li> </ul>	Behandlungsphase: 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	62 Zentren in Europa, Kanada, Argentinien und den USA	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
			Wochen+ RBV 1.000 bis 1.200 mg/Tag (nach Körpergewicht) für 48 Wochen (n=514) <ul style="list-style-type: none"> <li>• IFNa-2b 3 Mio. Einheiten dreimal wöchentlich + RBV 1.000 bis 1.200 mg/Tag (nach Körpergewicht) für 48 Wochen (n=505)</li> </ul>			
Manns 2011	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, international	Erwachsene Patienten mit chronischer HCV- Infektion des GT2 oder -3; Therapie- naiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woche + RBV für 24 Wochen (n=114)</li> <li>• PEG-IFNa-2b 1,0 µg/kg/Woche + RBV für 24 Wochen (n=109)</li> <li>• PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woche +</li> </ul>	Behandlungsphase: 16 bzw. 24 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	51 Zentren in Europa und Asien zwischen Juli 2003 und März 2007	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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>		
			RBV für 16 Wochen (n=112)  RBV-Dosierung: 800 mg/Tag für Patienten <65 kg, 1.000 mg/Tag für Patienten <65-85 kg, 1.200 mg/Tag für Patienten >85 kg			
Marcellin 2010	parallel, doppelblind, randomisiert, kontrolliert; multizentrisch, international, Phase- III	Erwachsene Patienten mit chronischer HCV- Infektion; Therapie- naiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + Viramidin 600 mg/Tag (n=644)</li> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 1.000 oder 1.200 mg/Tag (nach Körpergewicht) (n=318)</li> </ul>	Behandlungsphase: 24 Wochen für GT2,- 3; sonst 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	79 Zentren weltweit; Juni 2004 bis Mai 2006	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE
Marcellin 2011	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, international, Phase- II	Erwachsene Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer HCV- Infektion des GT1; Therapie-naiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TVR 750 mg alle acht Stunden + PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 8 (n=40)</li> <li>• TVR 750 mg alle acht Stunden + PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch</li> </ul>	Behandlungsphase: 12 Wochen Behandlung mit TVR, dann weitere 12 oder 36 Wochen mit PEG-IFNa + RBV (responsegesteuert) Follow-up-Phase: 24	30 Zentren in Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und den Niederlanden; Oktober 2007 bis	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
			e + RBV (n=42) <ul style="list-style-type: none"> <li>• TVR 1.125 mg alle zwölf Stunden + PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV (n=40)</li> <li>• TVR 750 mg alle zwölf Stunden + PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV (n=39)</li> </ul> RBV-Dosierung: 1.000 bis 1.200 mg/Tag nach Körpergewicht	Wochen	August 2009	
McHutchison 2009a	parallel, doppelblind, randomisiert, placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase-IIb	Erwachsene Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer HCV-Infektion des GT1; Therapie-naiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TVR + PEG-IFNa-2a + RBV für 12 Wochen, dann PEG-IFNa-2a + RBV für weitere 12 Wochen (n=79)</li> <li>• TVR + PEG-IFNa-2a + RBV für 12 Wochen, dann PEG-IFNa-2a + RBV für weitere 36</li> </ul>	Behandlungsphase: 12, 24 bzw. 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	37 Zentren in den USA; Juni 2006 bis September 2006	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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	
			<p>Wochen (n=79)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TVR + PEG-IFNa-2a + RBV für 12 Wochen (n=17)</li> <li>• Placebo + PEG-IFNa-2a + RBV für 12 Wochen, dann PEG-IFNa-2a + RBV für weitere 36 Wochen (n=75)</li> </ul> <p>TVR-Dosierung: 1.250 g an Tag 1, dann 750 mg alle acht Stunden</p> <p>PEG-IFNa-2a-Dosierung: 180 µg /Woche</p> <p>RBV-Dosierung: 1.000 mg/Tag für Patienten &lt;75 kg oder 1.200 mg/Tag für Patienten ≥75 kg</p>				
McHutchison 2009b	parallel, doppelblind hinsichtlich der Dosis für PEG-IFNa-2b, randomisiert, kontrolliert,	Erwachsene Patienten ≥18 Jahre mit chronischer HCV-Infektion des GT1; Therapie-naiv; kompensierte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV (n=1.019)</li> <li>• PEG-IFNa-2b 1,0 µg/kg/Woch</li> </ul>	Behandlungsphase: 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	118 Zentren in den USA; März 2004 bis Juni 2006	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE	

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	multizentrisch	Lebererkrankung aufgrund der HCV-Infektion	e + RBV (n=1.016) <ul style="list-style-type: none"> <li>PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV (n=1.035)</li> </ul> RBV-Dosierung mit PEG-IFNa-2b: 800 mg/Tag für Patienten mit 40-65 kg, 1.000 mg/Tag für 65-85 kg, 1.200 mg/Tag für 85-105 kg und 1.400 mg/Tag für 105-125 kg/Tag RBV-Dosierung mit PEG-IFNa-2a: 1.000 mg/Tag für Patienten <75 kg, 1.200 mg/Tag für ≥75 kg			
McHutchison 2010	parallel, doppelblind, randomisiert, zum Teil placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase-II	Erwachsene Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit chronischer HCV-Infektion des GT1; vorbehandelt mit PEG-IFNa und RBV	<ul style="list-style-type: none"> <li>TVR + PEG-IFNa-2a + RBV für 12 Wochen, dann PEG-IFNa-2a + RBV für weitere 12 Wochen (n=116)</li> <li>TVR + PEG-IFNa-2a + RBV</li> </ul>	Behandlungsphase: 24 bzw. 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	53 Zentren in den USA, Puerto Rico, Kanada, den Niederlanden und Deutschland; Februar bis Juni 2007	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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>	<p>für 24 Wochen, dann PEG-IFNa- 2a + RBV für weitere 24 Wochen (n=117)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TVR + PEG- IFNa-2a + RBV für 24 Wochen (n=115)</li> <li>• Placebo + PEG- IFNa-2a + RBV für 24 Wochen, dann PEG-IFNa- 2a + RBV für weitere 24 Wochen (n=117)</li> </ul> <p>TVR-Dosierung: 1.125 mg zu Tag eins, dann 750 mg alle acht Stunden</p> <p>PEG-IFNa-2a- Dosierung: 180 µg/Woche</p> <p>RBV-Dosierung: 1.000 mg/Tag für Patienten &lt;75 kg und 1.200 mg/Tag für ≥75 kg</p>	<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		

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
Meyer-Wyss 2006	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer HCV- Infektion; Therapie- naiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2b 1,0 µg/kg/Woch e + RBV 400 mg BID (n=115)</li> <li>• PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV 400 mg BID (n=112)</li> </ul>	Behandlungsphase: 24 Wochen für GT2, -3; 48 Wochen für GT1 und andere GT Follow-up-Phase: 24 Wochen	18 Zentren in der Schweiz; November 2000 bis Juni 2002	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE
Miyase 2012	parallel, offen, randomisiert, monozentrisch	Erwachsene Patienten ≥18 Jahre mit chronischer HCV-Infektion des GT1; PEG-IFN-naiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV (n=101)</li> <li>• PEG-IFNa-2b + RBV (n=100)</li> </ul> <p>PEG-IFNa-2b- Dosierung: 60 µg/kg/Woche für Patienten mit 35- 45 kg, 80 µg/kg/Woche für 46-60 kg, 100 µg/kg/Woche für 61-75 kg, 120 µg/kg/Woche für 76-90 kg, 150 µg/kg/Woche für 91-120 kg, RBV-Dosierung: 600 mg/Tag für Patienten mit ≤60 kg, 800 mg/Tag für 60-</p>	Behandlungsphase: 48 bzw. 72 Wochen (responsegesteuert) Follow-up-Phase: 24 Wochen	Ein Zentrum in Japan,; Mai 2007 bis Januar 2010	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
			80 kg, 1.000 mg/Tag für >80 kg			
Muir 2011	offen, nicht- randomisiert, einarmig, Anschlussstudie	Erwachsene Patienten $\geq 18$ Jahre mit chronischer HCV-Infektion des GT1; Nonresponder aus der Kontrollgruppe mit PEG-IFNa-2a/RBV aus vorhergehenden Phase-III-Studien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TVR 750 mg alle acht Stunden + PEG-IFNa-2a 180 <math>\mu</math>g/Woche + RBV 1.000 mg/Tag für Patienten &lt;75 kg und 1.200 mg/Tag <math>\geq 75</math> kg (n=117)</li> </ul>	Behandlungsdauer: 24 bzw. 48 Wochen (responsegesteuert) Follow-up-Phase: 24 Wochen	28 Zentren in den USA, Puerto Rico, Kanada, Frankreich, Deutschland, Österreich und dem Vereinigten Königreich; Oktober 2007 bis November 2008	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE
Nelson 2010	parallel, offen, randomisiert, aktiv- kontrolliert, multizentrisch, international, Phase- III	Erwachsene Patienten mit chronischer HCV- Infektion des GT2 oder -3; Therapie- naiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 <math>\mu</math>g/Woche + RBV (n=309)</li> <li>• alb-IFN 900 <math>\mu</math>g alle zwei Wochen + RBV (n=313)</li> <li>• alb-IFN 1.200 <math>\mu</math>g alle zwei Wochen + RBV (n=310)</li> </ul> RBV-Dosierung: 800 mg/Tag	Behandlungsphase: 24 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	136 Zentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika; Februar 2007 bis Oktober 2008	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
Nelson 2012	parallel, doppelblind, randomisiert, aktiv- kontrolliert, multizentrisch, international, Phase- II	Erwachsene Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer HCV- Infektion des GT1; nicht vorbehandelt mit IFNa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Balapiravir 1.000 mg BID + PEG-IFNa-2a 180 µg + RBV für 24 Wochen, dann PEG-IFNa- 2a + RBV bis Woche 48 (n=76)</li> <li>Balapiravir 500 mg BID + PEG-IFNa-2a 180 µg + RBV für 24 Wochen, dann PEG-IFNa- 2a + RBV bis Woche 48 (n=73)</li> <li>Balapiravir 500 mg BID + PEG-IFNa-2a 180 µg + RBV für 24 Wochen, bei Response Weiterführung dieser Therapie bis Woche 48, bei Nonresponse Absetzen der Therapie (n=75)</li> </ul>	Behandlungsphase: 24 Wochen (für Nonresponder des Regimes mit Balapiravir 500 mg BID + PEG-IFNa-2a 180 µg + RBV für 24 Wochen) oder 48 Wochen  Follow-up-Phase: 24 Wochen	64 Zentren in Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und den USA; November 2007 bis August 2009	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub>  Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Balapiravir 1.500 mg BID + PEG-IFNa-2a 90 µg + RBV für 24 Wochen, dann PEG-IFNa- 2a + RBV bis Woche 48 (n=74)</li> <li>• Balapiravir 1.000 mg BID + PEG-IFNa-2a 90 µg + RBV für 24 Wochen, dann PEG-IFNa- 2a + RBV bis Woche 48 (n=70)</li> <li>• Balapiravir 500 mg BID + PEG-IFNa-2a 90 µg + RBV für 24 Wochen, dann PEG-IFNa- 2a + RBV bis Woche 48 (n=75)</li> <li>• Placebo + PEG- IFNa-2a 90 µg + RBV für 24 Wochen, dann</li> </ul>				

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	PEG-IFNa-2a + RBV bis Woche 48 (n=73)  RBV-Dosierung: 1.000 mg/Tag für Patienten <75 kg oder 1.200 mg/Tag für Patienten ≥75 kg			
Nevens 2010	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, Phase-III	Erwachsene Patienten ≥18 Jahre mit chronischer HCV-Infektion; Therapie-naiv oder vorherige Relapser	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV (n=230)</li> <li>• IFNa-2a 6 Millionen IU dreimal wöchentlich für die ersten acht Wochen, dann drei Millionen IU + RBV (n=213)</li> </ul> RBV-Dosierung: 1.000 mg/Tag für Patienten <75 kg und 1.200 mg/Tag ≥75 kg	Behandlungsphase: 48 Wochen, 24 Wochen für GT2,-3  Follow-up-Phase: 24 Wochen	46 Zentren in Belgien;  Oktober 2000 bis Januar 2003	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub>  Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
Nimer 2012	parallel, randomisiert, kontrolliert	Erwachsene Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer HCV- Infektion des GT2 oder -3; Therapie- naiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vitamin D 2.000 IU/Tag für 12 Wochen, dann zusätzlich PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 800 mg/Tag für 12 Wochen (n=20)</li> <li>PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 800 mg/Tag für 24 Wochen (n=30)</li> </ul>	Behandlungsphase: 24 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	2 Zentren in Israel; k.A. zum Zeitraum	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE
Pianko 2012	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, international, Phase- IIb	Erwachsene Patienten ≥18 Jahre mit chronischer HCV-Infektion des GT2 oder -3; nicht vorbehandelt mit IFNa	<ul style="list-style-type: none"> <li>PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 800 mg/Tag (n=78)</li> <li>alb-IFN 900 µg alle vier Wochen + RBV 800 mg/Tag (n=102)</li> <li>alb-IFN 1.200 µg alle vier Wochen 800 mg/Tag</li> </ul>	Behandlungsphase: 24 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	53 Zentren in Australien, Kanada, Deutschland, Indien, Italien, Polen, Spanien, Taiwan, Thailand und dem Vereinigten Königreich zwischen Oktober 2008 und Mai 2009	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	(n=103) • alb-IFN 1.500 µg alle vier Wochen 800 mg/Tag (n=105)			
Poordad 2010	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, Phase-IIb	Erwachsene Patienten $\geq 18$ Jahre mit chronischer HCV-Infektion des GT1; Therapie-naiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TBV 20 mg/kg/Tag + PEG-IFNa-2b (n=69)</li> <li>• TBV 25 mg/kg/Tag + PEG-IFNa-2b (n=70)</li> <li>• TBV 30 mg/kg/Tag + PEG-IFNa-2b (n=69)</li> <li>• RBV + PEG- IFNa-2b (n=70)</li> </ul> RBV-Dosierung: 800, 1.000, 1.200 oder 1.400 mg/Tag nach Körpergewicht	Behandlungsphase: 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	51 Zentren in den USA zwischen März 2007 und Oktober 2008	Primärer Endpunkt: EVR Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> UE

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> <b>(Zahl der</b> <b>randomisierten</b> <b>Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum</b> <b>der</b> <b>Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt;</b> <b>patientenrelevante</b> <b>sekundäre Endpunkte</b>
Roberts 2009	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, international	Erwachsene Patienten zwischen 18 und 75 Jahren mit chronischer HCV- Infektion des GT1; Therapie-naiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>Induktion mit PEG-IFNa-2a 360 µg/Woche für die ersten 12 Wochen, dann PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche für 36 Wochen + RBV 1.000 bzw. 1.200 mg/Tag für 48 Wochen (n=448)</li> <li>PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 1.000 bzw. 1.200 mg/Tag für 48 Wochen (n=448)</li> </ul>	Behandlungsphase: 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	51 Zentren zwischen September 2004 und Februar 2007	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE
Rodriguez- Torres 2012	parallel, doppelblind, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, international	Patienten mit chronischer HCV- Infektion des GT1; HIV-koinfiziert; Therapie-naiv hinsichtlich der HCV-Infektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 800 mg/Tag (n=235)</li> <li>PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 1.000 mg/Tag für Patienten &lt;75 kg bzw. 1.200 mg/Tag</li> </ul>	Behandlungsphase: 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	59 Zentren in den USA, Portugal und Spanien zwischen Juni 2006 und April 2009	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
			für $\geq 75$ kg (n=275)			
Rossignol 2009	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert	Erwachsene Patienten $\geq 18$ Jahre mit chronischer HCV-Infektion des GT4; keine vorhergehenden Therapieversager mit IFN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 <math>\mu</math>g/Woche + RBV für 48 Wochen (n=40)</li> <li>• NTZ für 12 Wochen, dann zusätzlich PEG- IFNa-2a 180 <math>\mu</math>g/Woche für 36 Wochen (n=28)</li> <li>• NTZ für 12 Wochen, dann zusätzlich PEG- IFNa-2a 180 <math>\mu</math>g/Woche + RBV für 36 Wochen (n=28)</li> </ul> <p>RBV-Dosierung: 1.000 mg/Tag für Patienten <math>&lt; 75</math> kg bzw. 1.200 mg/Tag für <math>\geq 75</math> kg</p>	Behandlungsphase: 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	Zwei Zentren in Ägypten zwischen März und August 2006	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
Rumi 2010	parallel, offen, randomisiert, monozentrisch	Erwachsene Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit chronischer HCV- Infektion; Therapie- naiv	GT1/4-Patienten: <ul style="list-style-type: none"> <li>PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV (n=223)</li> </ul> RBV-Dosierung für GT1/4: 1.000 mg/Tag für Patienten <75 kg bzw. 1.200 mg/Tag für ≥75 kg  RBV-Dosierung für GT2/3: 800 mg/Tag <ul style="list-style-type: none"> <li>PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woch e + RBV (n=224)</li> </ul> RBV-Dosierung: 800 mg/Tag für Patienten <65 kg, 1.000 mg/Tag für 65- 85 kg bzw. 1.200 mg/Tag für ≥85 kg	Behandlungsphase: 48 Wochen für GT1 und -4, 24 Wochen für GT2 und -3  Follow-up-Phase: 24 Wochen	Ein Zentrum in Italien zwischen September 2003 und Juni 2007	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub>  Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE
Schaefer 2012	parallel, doppelblind, randomisiert, placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase-III	Erwachsene Patienten ≥18 Jahre mit chronischer HCV-Infektion; Therapie-naiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>Escitalopram 10 mg/Tag für zwei Wochen, dann PEG-IFNa- 2a 180 µg/Woche +</li> </ul>	Behandlungsphase: 48 Wochen für GT1 und -4, 24 Wochen für GT2 und -3  Follow-up-Phase: 24 Wochen	21 Zentren in Deutschland zwischen August 2004 und Dezember 2008	Primärer Endpunkt: Inzidenz von Depression  Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub>

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
			RBV (n=108) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo für zwei Wochen, dann PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV (n=100)</li> </ul> RBV-Dosierung für GT1/4: RBV 1.000 mg/Tag für Patienten <75 kg bzw. 1.200 mg/Tag für Patienten ≥75 kg RBV-Dosierung für GT2/3: RBV 1.000 mg/Tag für Patienten <75 kg bzw. 1.200 mg/Tag für Patienten ≥75 kg			UE
Shiffman 2007	parallel, doppelblind, randomisiert, multizentrisch, international	Erwachsene Patienten ≥18 Jahre mit chronischer HCV-Infektion des GT2/3; Therapie-naiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 400 mg BID für 16 Wochen (n=736)</li> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV 400 mg BID für 24 Wochen (n=733)</li> </ul>	Behandlungsphase: 16 bzw. 24 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	132 Zentren weltweit zwischen November 2003 und September 2005	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
Sjogren 2007	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten $\geq 18$ Jahre mit chronischer HCV-Infektion des GT1	<ul style="list-style-type: none"> <li>consensus IFN 15 <math>\mu\text{g}</math> dreimal wöchentlich + RBV (n=30)</li> <li>PEG-IFNa-2b 1,5 <math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Woch}</math> e + RBV (n=29)</li> </ul> RBV-Dosierung: 1.000 mg/Tag für Patienten $\leq 75$ kg bzw. 1.200 mg/Tag für Patienten $> 75$ kg	Behandlungsphase: 48 Wochen  Follow-up-Phase: 24 Wochen	k.A.	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub>  Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE
Torriani 2004	parallel, verblindet hinsichtlich der PEG-IFNa -2a - Gruppen, randomisiert, placebo-kontrolliert, multizentrisch, international	Erwachsene Patienten $\geq 18$ Jahre mit chronischer HCV-Infektion; HIV-Koinfektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>IFNa-2a 3 Millionen IU dreimal wöchentlich + RBV 400 mg BID (n=289)</li> <li>PEG-IFNa-2a 180 <math>\mu\text{g}/\text{Woche}</math> + Placebo BID (n=289)</li> <li>PEG-IFNa-2a 180 <math>\mu\text{g}/\text{Woche}</math> + RBV 400 mg/ BID (n=290)</li> </ul>	Behandlungsphase: 48 Wochen  Follow-up-Phase: 24 Wochen	95 Zentren in 19 Ländern zwischen Juni 2000 und September 2003	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub>  Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
Yu 2007	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch	Erwachsene taiwanische Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer HCV- Infektion des GT2; Therapie-naiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV für 16 Wochen (n=50)</li> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV für 24 Wochen (n=100)</li> </ul> RBV-Dosierung: 1.000 mg/Tag für Patienten ≤75 kg bzw. 1.200 mg/Tag für >75 kg	Behandlungsphase: 16 bzw. 24 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	4 Zentren in Taiwan zwischen September 2003 und Dezember 2005	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE
Yu 2008	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch	Erwachsene taiwanische Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer HCV- Infektion des GT1; Therapie-naiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV für 24 Wochen (n=100)</li> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV für 48 Wochen (n=100)</li> </ul> RBV-Dosierung: 1.000 mg/Tag für Patienten ≤75 kg bzw. 1.200 mg/Tag für >75 kg	Behandlungsphase: 24 bzw. 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	Vier Zentrum in Taiwan zwischen April 2005 und Mai 2007	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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
Zeuzem 2010	parallel, offen, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, international, Phase- III	Erwachsene Patienten mit chronischer HCV- Infektion des GT1; Therapie-naiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche + RBV (n=441)</li> <li>• alb-IFN 900 µg alle zwei Wochen + RBV (n=442)</li> <li>• alb-IFN 1.200 µg alle zwei Wochen + RBV (n=440)</li> </ul> RBV-Dosierung: 1.000 bzw. 1.200 mg/Tag nach Körpergewicht	Behandlungsphase: 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	149 Zentren in Australien, Europa und Nord-Amerika zwischen Dezember 2006 und Februar 2009	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE
Zeuzem 2011	parallel, doppelblind, randomisiert, placebo-kontrolliert, multizentrisch, international, Phase- III	Erwachsene Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit chronischer HCV- Infektion des GT1; vorbehandelt mit PEG-IFN + RBV und hierbei keine SVR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TVR 750 mg alle acht Stunden + PEG-IFNa-2a + RBV für 12 Wochen, dann Placebo + PEG- IFNa-2a + RBV für 4 Wochen, dann PEG-IFNa- 2a + RBV für 32 Wochen (n=266)</li> <li>• Placebo + PEG- IFNa-2a + RBV für 4 Wochen, dann TVR</li> </ul>	Behandlungsphase: 48 Wochen Follow-up-Phase: 24 Wochen	Europa, Süd- und Nord-Amerika, Israel und Australien zwischen September 2008 und Juli 2010	Primärer Endpunkt: SVR <sub>24</sub> Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt: UE

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	
			750 mg alle acht Stunden + PEG- IFNa-2a + RBV für 12 Wochen, dann PEG-IFNa- 2a + RBV für 32 Wochen (n=264)  • Placebo + PEG- IFNa-2a + RBV für 16 Wochen, dann PEG-IFNa- 2a + RBV für 32 Wochen (n=132)  PEG-IFNa-2a- Dosierung: 180 µg/Woche  RBV-Dosierung: 1.000 bzw. 1.200 mg/Tag nach Körpergewicht				
<p>alb-IFN: Albinterferon; BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; ETR: Response am Ende der Behandlung (end-of-treatment response); EVR: frühes virologisches Ansprechen (early virologic response); GT: HCV-Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HCV-RNA: Hepatitis C-Virus Ribonukleinsäure; HDV: Hepatitis-D-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IFN: Interferon; IU: Immunitätseinheit (immunizing unit); k.A.: keine Angabe; LLOQ: untere Grenze der Quantifizierbarkeit (lower limit of quantification); NTZ: Nitazoxanid; PEG-IFN: pegyliertes Interferon; QD: einmal täglich (quaque die); RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response); TD: Signal detektiert (target detected); TND: Signal nicht detektiert (target not detected); TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse.</p> <p>1: Falls die Anzahl an randomisierten Patienten pro Behandlungsarm unbekannt ist, wird die Anzahl an randomisierten Patienten mit mind. einer Einnahme der Studienmedikation angegeben.</p>							

Tabelle 4-133: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>DCV/SOF±RBV V</b>	<b>PI/PEG- IFNa/RBV</b>	<b>PEG- IFNa/RBV</b>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
AI444040				Keine Behandlung mit der Studienmedikation während der Screening- und Enrollment-Phase sowie Follow-up-Periode
Gruppe A	SOF 400 mg QD für 7 Tage, dann zusätzlich DCV 60 mg QD			
Gruppe B	SOF 400 mg QD für 7 Tage, dann zusätzlich DCV 60 mg QD			
Gruppe C	DCV 60 mg QD/ SOF 400 mg QD			
Gruppe D	DCV 60 mg QD/ SOF 400 mg QD			
Gruppe E	DCV 60 mg QD/ SOF 400 mg QD/ RBV 1.000- 1.200 mg/Tag			
Gruppe F	DCV 60 mg QD/ SOF 400 mg QD/ RBV 800 mg/Tag			
Gruppe G	DCV 60 mg QD/ SOF 400 mg QD			
Gruppe H	DCV 60 mg QD/ SOF 400 mg QD/ RBV 1.000- 1.200 mg/Tag			

Studie	DCV/SOF±RBV	PI/PEG-IFNa/RBV	PEG-IFNa/RBV	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Gruppe I	DCV 60 mg QD/ SOF 400 mg QD			
Gruppe J	DCV 60 mg QD/ SOF 400 mg QD/ RBV 1.000- 1.200 mg/Tag			
Hayashi 2012 A (Relapse)				
TVR12+PR24		TVR/PEG-IFNa- 2b/RBV 600- 1.000 mg/Tag		
Hayashi 2012 B (Nonresponse)				
TVR12+PR24		TVR/PEG-IFNa- 2b/RBV 600- 1.000 mg/Tag		
Kumada 2012				
TVR12+PR24		TVR/PEG-IFNa- 2b/RBV 600- 1.000 mg/Tag		
PR48			PEG-IFNa- 2b/RBV 600- 1.000 mg/Tag	
Jacobson 2011				
TVR12+PR24		TVR/PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag		
TVR8+PR24		TVR/PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag		
PR48			Placebo/PEG- IFNa-2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
Marcellin 2011				
TVR12+PR24 (PEG-IFNa-2a)		TVR/PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag		

Studie	DCV/SOF±RB V	PI/PEG- IFNa/RBV	PEG- IFNa/RBV	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
TVR12+PR24 (PEG-IFNa-2b)		TVR/PEG-IFNa- 2b/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag		
Muir 2011				
TVR12+PR24		TVR/PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag		
Sherman 2011				
TVR12+PR24		TVR/PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag		
Zeuzem 2011				
TVR12+PR48		TVR/PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag		
TVR12+PR48 (mit TVR Lead- in von PR)		TVR/PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag		Lead-In-Phase mit PEG- IFNa-2a/RBV über vier Wochen
PR48			Placebo/PEG- IFNa-2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
McHutchison 2010				
TVR12+PR24		TVR/PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag		Die Anfangsdosis von TVR betrug 1125 mg
TVR24+PR48		TVR/PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag		Die Anfangsdosis von TVR betrug 1125 mg
PR48			Placebo/PEG- IFNa-2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
Hezode 2009				
TVR12+PR24		TVR/PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag		Die Anfangsdosis von TVR betrug 1250 mg
TVR12+PR12		TVR/PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag		Die Anfangsdosis von TVR betrug 1250 mg

Studie	DCV/SOF±RB V	PI/PEG- IFNa/RBV	PEG- IFNa/RBV	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
TVR12+P12  PR48			TVR/PEG- IFNa-2a  Placebo/PEG- IFNa-2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	Die Anfangsdosis von TVR betrug 1250 mg
McHutchison 2009a				
TVR12+PR24		TVR/PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag		Die Anfangsdosis von TVR betrug 1250 mg
TVR12+PR48		TVR/PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag		Die Anfangsdosis von TVR betrug 1250 mg
TVR12+PR12  PR48		TVR/PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	Placebo/PEG- IFNa-2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	Die Anfangsdosis von TVR betrug 1250 mg
Bacon 2011				
PR48			Placebo/PEG- IFNa-2b/RBV 600- 1.400 mg/Tag	Lead-In-Phase mit PEG- IFNa-2b/RBV über vier Wochen
BOC32+PR36		BOC/PEG-IFNa- 2b/RBV 600- 1.400 mg/Tag		Lead-In-Phase mit PEG- IFNa-2b/RBV über vier Wochen
BOC44+PR48		BOC/PEG-IFNa- 2b/RBV 600- 1.400 mg/Tag		Lead-In-Phase mit PEG- IFNa-2b/RBV über vier Wochen
Poordad 2011				
PR48			Placebo/PEG- IFNa-2b/RBV 600- 1.400 mg/Tag	Lead-In-Phase mit PEG- IFNa-2b/RBV über vier Wochen
BOC24+PR28		BOC/PEG-IFNa- 2b/RBV 600- 1.400 mg/Tag		Lead-In-Phase mit PEG- IFNa-2b/RBV über vier Wochen
BOC44+PR48		BOC/PEG-IFNa- 2b/RBV 600- 1.400 mg/Tag		Lead-In-Phase mit PEG- IFNa-2b/RBV über vier Wochen

Studie	DCV/SOF±RB V	PI/PEG- IFNa/RBV	PEG- IFNa/RBV	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
Kwo 2010 (A)				
PR48			Placebo/PEG- IFNa-2b/RBV 800- 1.400 mg/Tag	
BOC24+PR28		BOC/PEG-IFNa- 2b/RBV 800- 1.400 mg/Tag		Lead-In-Phase mit PEG- IFNa-2b/RBV über vier Wochen
BOC44+PR48		BOC/PEG-IFNa- 2b/RBV 800- 1.400 mg/Tag		Lead-In-Phase mit PEG- IFNa-2b/RBV über vier Wochen
BOC28+PR28		BOC/PEG-IFNa- 2b/RBV 800- 1.400 mg/Tag		
BOC48+PR48		BOC/PEG-IFNa- 2b/RBV 800- 1.400 mg/Tag		
Kwo 2010 (B)				
BOC48+PR48		BOC/PEG-IFNa- 2b/RBV 800- 1.400 mg/Tag		
BOC48+PR48		BOC/PEG-IFNa- 2b/RBV 400- 1.000 mg/Tag		
Ciancio 2012:				
Thymosin alpha-1-48+PR48		Thymosin alpha-1/PEG- IFNa-2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag		
PR48			PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
Labarga 2012				
PR48			PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
PR48 (Lead-in)			PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	In den ersten 4 Wochen erhielten die Patienten 2000 mg/Tag RBV +Erythropoietin β (450 IU/kg)

Studie	DCV/SOF±RB V	PI/PEG- IFNa/RBV	PEG- IFNa/RBV	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Nimer 2012: PR24				
PR24+Vitamin D			PEG-IFNa- 2a/RBV 800 mg/Tag/ Vitamin D 2000 IU/Tag	Die Behandlung mit Vitamin D wurde 12 Wochen vor Beginn der antiviralen Behandlung begonnen und während der Therapie- und Follow-up-Phase fortgesetzt. Es wurde ein Plasmaspiegel von >32 ng/ml eingestellt.
PR24			PEG-IFNa- 2a/RBV 800 mg/Tag	
Pianko:				
PR24			PEG-IFNa- 2a/RBV 800 mg/Tag	
AR24			Alb-IFNa-2b 900 µg alle 4 Wochen/RBV 800 mg/Tag	
AR24			Alb-IFNa-2b 1.200 µg alle 4 Wochen /RBV 800 mg/Tag	
AR24			Alb-IFNa-2b 1500 µg alle 4 Wochen /RBV 800 mg/Tag	
Schaefer 2012: PR48			Placebo/PEG- IFNa-2a/RBV 800- 1.200 mg/Tag	Patienten erhielten Placebo für zwei Wochen, dann begannt die antivirale Therapie
Manns 2011: PR24			PEG-IFNa- 2b/RBV 800- 1.200 mg/Tag	
Ascione 2010				
PR24 (PEG- IFNa-2a)			PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
PR24 (PEG- IFNa-2b)			PEG-IFNa- 2b/RBV 1000- 1.200 mg/Tag	

Studie	DCV/SOF±RB V	PI/PEG- IFNa/RBV	PEG- IFNa/RBV	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Mangia 2010				
PR24			PEG-IFNa- 2b/RBV 1000- 1.200 mg/Tag	
PR12/36			PEG-IFNa- 2b/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	Responsegesteuertes Behandlungsregime, Patienten mit virologischem Ansprechen zu Woche 4 erhielten die Studienmedikation für insgesamt 12 Wochen, Patienten ohne virologisches Ansprechen zu Woche 4 erhielten die Studienmedikation für insgesamt 36 Wochen
Marcellin 2010: PR48			PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
Nelson 2010: PR24			PEG-IFNa- 2a/RBV 800 mg/Tag	
Nevens 2010: PR48			PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
Rumi 2010:				
PR48 (PEG- IFNa-2a)			PEG-IFNa- 2a/RBV 800- 1.200 mg/Tag	
PR48 (PEG- IFNa-2b)			PEG-IFNa- 2b/RBV 800- 1.200 mg/Tag	
Laguno 2009				
PR48 (PEG- IFNa-2a)			PEG-IFNa- 2a/RBV 800- 1.200 mg/Tag	
PR48 (PEG- IFNa-2b)			PEG-IFNa-2b 80-150 µg nach Körpergewicht/ RBV 800- 1.200 mg/Tag	
Langlet 2009: PR48			PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	

<b>Studie</b>	<b>DCV/SOF±RB V</b>	<b>PI/PEG- IFNa/RBV</b>	<b>PEG- IFNa/RBV</b>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Ferenci 2008: PR24			PEG-IFNa- 2a/RBV 800 mg/Tag	
Lagging 2008				
PR12			PEG-IFNa- 2a/RBV 800 mg/Tag	
PR24			PEG-IFNa- 2a/RBV 800 mg/Tag	
Crespo 2007: PR48			PEG-IFNa- 2b/RBV 800 mg/Tag	
Jacobson 2007				
PR48 (RBV gewichtabhängig dosiert)			PEG-IFNa- 2b/RBV 800- 1.400 mg/Tag	
PR48 (RBV fest dosiert)			PEG-IFNa- 2b/RBV 800 mg/Tag	
Shiffman 2007				
PR16			PEG-IFNa- 2a/RBV 400 mg BID	
PR24			PEG-IFNa- 2a/RBV 400 mg BID	
Yu 2007				
PR24			PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
PR16			PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
Abergel 2006: PR48			PEG-IFNa- 2b/RBV 800 mg/Tag	
Meyer-Wyss 2006: PR48			PEG-IFNa- 2b/RBV 400 mg BID	

<b>Studie</b>	<b>DCV/SOF±RB V</b>	<b>PI/PEG- IFNa/RBV</b>	<b>PEG- IFNa/RBV</b>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Cargnel 2005: PR48			PEG-IFNa- 2b/RBV 400 mg BID	
Carrat 2004: PR48			PEG-IFNa- 2b/RBV 400 mg BID	
Chung 2004: PR48			PEG-IFNa- 2a/RBV 400 mg BID	
Hadziyannis 2004				
PR24 (RBV fest dosiert)			PEG-IFNa- 2a/RBV 800 mg/Tag	
PR24 (RBV gewichtsabhängig dosiert)			PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
PR48 (RBV fest dosiert)			PEG-IFNa- 2a/RBV 800 mg/Tag	
PR48 (RBV gewichtsabhängig dosiert)			PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
Torriani 2004: PR48			PEG-IFNa- 2a/RBV 400 mg BID	
Fried 2002: PR48			PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
Manns 2001: PR48			PEG-IFNa- 2b/RBV 800 mg/Tag	
Abu-Mouch 2011 PR48			PEG-IFNa- 2b/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
Berg 2006				
PR48			PEG-IFNa- 2a/RBV 400 mg BID	
PR72			PEG-IFNa- 2a/RBV 400 mg BID	

<b>Studie</b>	<b>DCV/SOF±RB V</b>	<b>PI/PEG- IFNa/RBV</b>	<b>PEG- IFNa/RBV</b>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Brady 2010 PR48			PEG-IFNa- 2b/RBV 800- 1.400 mg/Tag	
Kuboki 2007 PR48			PEG-IFNa- 2a/RBV 600- 1.000 mg/Tag	
McHutchison 2009b			PEG-IFNa- 2b/RBV 800- 1.200 mg/Tag	
	PR48 (PEG- IFNa-2b)		PEG-IFNa- 2a/RBV 800- 1.200 mg/Tag	
	PR48 (PEG- IFNa-2a)		PEG-IFNa- 2a/RBV 800- 1.200 mg/Tag	
Miyase 2012			PEG-IFNa- 2a/RBV 600- 1.000 mg/Tag	
	PR48 (PEG- IFNa-2a)		PEG-IFNa-2b 60- 150 µg/kg/Woch e gewichtsabhängi g/RBV 600- 1.000 mg/Tag	
	PR48 (PEG- IFNa-2b)			
Nelson 2012 PR48			Placebo/PEG- IFNa-2a 90 µg/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	Placebo wurde nur in den ersten 24 Wochen gegeben
Poordad 2010 PR48			PEG-IFNa- 2b/RBV 800- 1.400 mg/Tag	
Rodriguez-Torres 2012			PEG-IFNa- 2a/RBV 800 mg/Tag	
	PR48 (RBV fest dosiert)		PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
	PR48 (RBV gewichtsabhängig dosiert)			
Rosignol 2009 PR48			PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	

<b>Studie</b>	<b>DCV/SOF±RB V</b>	<b>PI/PEG- IFNa/RBV</b>	<b>PEG- IFNa/RBV</b>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Sjogren 2007 PR48			PEG-IFNa- 2b/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
Yu 2008				
PR24			PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
PR48			PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
Zeuzem 2010 PR48			PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
Roberts 2009 PR48			PEG-IFNa- 2a/RBV 1.000- 1.200 mg/Tag	
<p>Soweit nicht anders angegeben wurde TVR 750 mg alle acht Stunden, PEG-IFNa-2a 180 µg einmal wöchentlich subkutan und PEG INFa-2b 1,5 µg/kg einmal pro Woche subkutan verabreicht. Bei Angabe der Dosierung von RBV als Spanne erfolgte die Gabe gewichtsbasiert.</p> <p>Alb-IFNa-2b: Albinterferon alfa-2b; AR24: Albinterferon alfa-2b über 24 Wochen; DCV: Daclatasvir; IU: International Units PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PI: Proteaseinhibitor; PR12, PR16, PR24, PR48 bzw. PR72: PEG-IFNa/RBV über 12, 16, 24, 48 bzw. 72 Wochen; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; TVR8 bzw. TVR12: Telaprevir über 8 bzw. 12 Wochen</p>				

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

Tabelle 4-134: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Demographie

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht w / m (%)	Ethnische Zugehörigkeit (%)			
				weiß	afro-amerikanisch	asiatisch	andere
AI444040							
Gruppe A	15	52,1 (10,18)	53,3 / 46,7	73,3	26,7	0	0
Gruppe B	16	50,6 (8,53)	31,3 / 68,8	100,0	0	0	0
Gruppe C	14	52,7 (7,39)	35,7 / 64,3	78,6	21,4	0	0
Gruppe D	14	49,7 (10,49)	57,1 / 42,9	71,4	14,3	7,1	7,1
Gruppe E	15	50,9 (11,72)	53,3 / 46,7	80,0	13,3	6,7	0
Gruppe F	14	48,8 (12,27)	64,3 / 35,7	85,7	0	14,3	0
Gruppe G	41	50,9 (11,56)	51,2 / 48,8	80,5	12,2	0	7,3
Gruppe H	41	53,1 (9,53)	48,8 / 51,2	80,5	17,1	0	2,4
Gruppe I	21	56,6 (9,89)	38,1 / 61,9	90,5	9,5	0	0
Gruppe J	20	52,6 (10,89)	40,0 / 60,0	90,0	5,0	5,0	0

m: männlich; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; w: weiblich.

Tabelle 4-135: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Krankheitscharakteristika

Studie Gruppe	N	HCV-Genotyp (%)				HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml) MW (SD)	HCV-RNA <800 000 / ≥800 000 (IU/ml) (%)
		1a	1b	2	3		
AI444040							
Gruppe A	15	73,3	26,7	-	-	6,47 (0,475)	13,3 / 86,7
Gruppe B	16	-	-	56,3	43,8	6,54 (0,717)	25,0 / 75,0
Gruppe C	14	71,4	28,6	-	-	6,62 (0,336)	0 / 100,0
Gruppe D	14	-	-	57,1	42,9	6,78 (0,509)	14,3 / 85,7
Gruppe E	15	73,3	26,7	-	-	6,72 (0,583)	13,3 / 86,7
Gruppe F	14	-	-	64,3	35,7	6,59 (0,596)	21,4 / 78,6
Gruppe G	41	82,9	17,1	-	-	6,15 (0,481)	39,0 / 61,0
Gruppe H	41	80,5	19,5	-	-	6,42 (0,563)	19,5 / 80,5
Gruppe I	21	76,2	23,8	-	-	6,34 (0,386)	9,5 / 90,5
Gruppe J	20	85,0	15,0	-	-	6,32 (0,380)	15,0 / 85,0

HCV: Hepatitis C-Virus; MW: Mittelwert; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-136: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - IL28B-Genotyp

Studie Gruppe	N	IL28B-Genotyp (%)			
		C/C	C/T	T/T	TBD/TBD
AI444040					
Gruppe A	15	26,7	53,3	20,0	0
Gruppe B	16	50,0	37,5	12,5	0
Gruppe C	14	57,1	35,7	7,1	0
Gruppe D	14	35,7	57,1	7,1	0
Gruppe E	15	26,7	60,0	13,3	0
Gruppe F	14	50,0	42,9	7,1	0
Gruppe G	41	22,0	51,2	24,4	2,4
Gruppe H	41	36,6	58,5	4,9	0
Gruppe I	21	4,8	57,1	38,1	0
Gruppe J	20	0	75,0	25,0	0

Tabelle 4-137: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fibrose-Status

Studie Gruppe	N	Metavir Score (%)				Fibrosetest-Score MW (SD)
		F0-F1	F2-F3	>F3	nicht berichtet	
AI444040						
Gruppe A	15	26,7	53,3	20,0	0	0,474 (0,2343)
Gruppe B	16	37,5	43,8	18,8	0	0,452 (0,2526)
Gruppe C	14	42,9	50,0	7,1	0	0,412 (0,2402)
Gruppe D	14	42,9	50,0	7,1	0	0,336 (0,2167)
Gruppe E	15	40,0	40,0	13,3	6,7	0,437 (0,2525)
Gruppe F	14	42,9	42,9	14,3	0	0,422 (0,2676)
Gruppe G	41	36,6	46,3	14,6	2,4	0,437 (0,2668)
Gruppe H	41	31,7	53,7	12,2	2,4	0,460 (0,2298)
Gruppe I	21	9,5	66,7	14,3	9,5	0,556 (0,1569)
Gruppe J	20	15,0	55,0	30,0	0	0,572 (0,2519)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

*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.*

In Studie AI444040 wurden Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2 und 3 betrachtet. Es handelt sich um eine parallele, randomisierte, offene Phase-II-Studie mit erwachsenen Frauen und Männern zwischen 18 und 70 Jahren mit chronischer HCV-Infektion und einem BMI zwischen 18 und 35 kg/m<sup>2</sup>. Bei dieser Studie gab es keine Kontrollgruppe. Auf eine 4-wöchige Einschreibungs- und Screening-Phase folgte die Behandlung über 12 bzw. 24 Wochen und die 48-wöchige Follow-up-Phase. Die Studie wurde in den USA und Puerto Rico zwischen Juni 2011 und Januar 2013 durchgeführt.

Der primäre Endpunkt der Studie war SVR<sub>12</sub> definiert als HCV-RNA <LLOQ, TND oder TD zu Follow-up-Woche 12. Zur Messung der Viruslast wurde der COBAS TaqMan HCV Test (Roche Molecular Systems, version 2.0) verwendet, welcher eine Grenze der Quantifizierbarkeit von 25 IU/ml und eine Nachweisgrenze von 10 IU/ml aufweist.

In allen Gruppen wurden die Patienten mit 60 mg DCV (einmal täglich [quaque die, QD] zwei 30 mg Tabletten) und 400 mg SOF (einmal täglich zwei 200 mg Tabletten) zu einer Mahlzeit behandelt. In den Gruppen E, F, H und J wurde zusätzlich RBV gegeben, wobei dies im Falle von HCV-Genotyp 1 gewichtsabhängig (1.000 mg/Tag für Patienten <75 kg, 1.200 mg/Tag für Patienten ≥75 kg) dosiert wurde und HCV-Genotyp 2- und 3-Patienten erhielten eine fixe Dosis von 800 mg/Tag. Während der Screening- bzw. Einschlussphase sowie während der Follow-up-Phase wurde keine Studienmedikation verabreicht. Folgende Gruppen sind in der Studie vorhanden:

- Gruppe A und B: Therapie-naive HCV-Genotyp 1a-, 1b-, 2- und 3-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer; in diesen Gruppen wurde SOF 400 mg QD zunächst 7 Tage lang allein verabreicht, anschließend wurde zusätzlich DCV 60 mg QD gegeben
- Gruppe C: Therapie-naive HCV-Genotyp 1a- und 1b-infizierte Patienten mit 12-wöchiger Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD / SOF 400 mg QD
- Gruppe D: Therapie-naive HCV-Genotyp 2- und 3-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD / SOF 400 mg QD
- Gruppen E und F: Therapie-naive HCV-Genotyp 1a-, 1b-, 2- und 3-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD / SOF 400 mg QD / RBV
- Gruppe G: Therapie-naive HCV-Genotyp 1a- und 1b-infizierte Patienten mit einer 12-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD / SOF 400 mg QD
- Gruppe H: Therapie-naive HCV-Genotyp 1a- und 1b-infizierte Patienten mit einer 12-wöchigen Behandlungsdauer mit Daclatasvir 60 mg QD / Sofosbuvir 400 mg QD / RBV

- Gruppe I: mit einer PI-basierten Triple-Therapie vorbehandelte HCV-Genotyp 1a- und -1b-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD / SOF 400 mg QD
- Gruppe J: mit einer PI-basierten Triple-Therapie vorbehandelte HCV-Genotyp 1a- und -1b-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD / SOF 400 mg QD / RBV

Hinsichtlich des Alters unterscheiden sich die Gruppen nur wenig, die Patienten sind im Gruppenmittel zwischen 49 und 57 Jahre alt. In jeder Gruppe sind sowohl Männer als auch Frauen mit einem Anteil von mindestens 31% vertreten. Die meisten Patienten (zwischen 73,3% und 100%) sind weiß. Der Anteil an Afro-Amerikanern liegt zwischen 5,0% und 21,4%. In den Gruppen A, C, E, G und H mit HCV-Genotyp 1-infizierten Patienten überwiegt der Subgenotyp 1a, in den Gruppen B, D und F mit Patienten mit HCV-Genotyp 2/3 gibt es mehr Patienten mit HCV-Genotyp 2. Die mittlere HCV-RNA-Konzentration liegt zwischen 6,15 und 6,78  $\log_{10}$  IU/ml, wobei die meisten Patienten eine HCV-RNA  $\geq 800.000$  IU/ml haben. In allen Gruppen sind Patienten mit IL28B-Genotyp C/C, C/T und T/T vorhanden, nur in Gruppe J gibt es keine Patienten mit C/C. Hinsichtlich des Metavir-Scores sind in allen Gruppen Patienten mit den Kategorien F0-F1, F2-F3 und >F3 vorhanden, wobei die meisten Patienten einen Metavir-Score F2-F3 aufweisen. Die Fibrotest Score Messung wurden bei jeweils einem Patienten der Gruppe E, G, H und zwei Patienten der Gruppe I nicht durchgeführt.

Im Studienbericht werden einzelne Behandlungsgruppen zu gepoolten Populationen zusammengefasst. Folgende Gruppen werden gepoolt betrachtet:

- Population ACE: Therapie-naive HCV-Genotyp 1a und 1b-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer
- Population BDF: Therapie-naive HCV-Genotyp 2- und 3-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer
- Population GH: Therapie-naive HCV-Genotyp 1a- und 1b-infizierte Patienten mit einer 12-wöchigen Behandlungsdauer
- Population IJ: mit einer PI-basierten Triple-Therapie vorbehandelte HCV-Genotyp 1a- und -1b-infizierte Patienten

Innerhalb der gepoolten Population unterscheiden sich die Patienten hinsichtlich der hier betrachteten Baseline-Charakteristika wenig.

Um ein möglichst umfassendes Bild der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit DCV/SOF $\pm$ RBV zu geben, werden alle einzelnen Gruppen sowie die gepoolten Populationen aus Studie AI444040 betrachtet. Aufgrund der Dosierungsempfehlungen in Abschnitt 4.1 und der Aufnahme der Studiendaten der Zulassungsstudien in Abschnitt 5.1 in die Fachinformation sind alle untersuchten Behandlungsschemata zulassungsrelevant und werden hier dargestellt. Es ist zu erwarten, dass im klinischen Alltag, unter Berücksichtigung der Therapiedauer und Anwenderfreundlichkeit, die in den Gruppen G, I, D und F untersuchten

Therapieregime am häufigsten eingesetzt werden. Die finale Therapieentscheidung liegt jedoch im Ermessen des Arztes. Für dieses Dossier werden daher die Gruppen G, I, D und F als primär relevant erachtet, die Ergebnisse mit anderen Behandlungsregimen aus anderen Gruppen werden unterstützend dargestellt.

Die Ableitung des Zusatznutzens wird unter Berücksichtigung aller Populationen und getrennt nach HCV-Genotyp 1, 2 und 3 vorgenommen. Hierfür werden primär die Populationen G (Therapie-naiv, HCV-Genotyp 1), I (Vorbehandelt, HCV-Genotyp 1), D und F (Therapie-naiv, HCV-Genotyp 2) und D (Therapie-naiv, HCV-Genotyp 3) zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

### **MAIC-Methode zum Vergleich von DCV/SOF±RBV vs. TVR/PEG-IFNa/RBV**

Um einen Vergleich der Behandlung mit DCV/SOF±RBV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermöglichen, wurde ein MAIC (Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.6) durchgeführt. Dazu wurden zum einen die Gruppen A, C, E, G und H der Studie AI444040 zusammengefasst und einer Behandlung mit TVR/PEG-IFNa/RBV gegenübergestellt; zum anderen wurde ein Vergleich der Gruppe G mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Für den Vergleich wurden auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Publikationen Sherman 2011 und Jacobson 2011 herangezogen. Das Studiendesign wird im Folgenden dargestellt:

#### ***Sherman 2011***

Die Studie Sherman 2011 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Nichtunterlegenheits-Studie der Phase III. Eingeschlossen wurden Patienten, die eine chronische HCV-Genotyp 1-Infektion aufweisen, nachweisbare HCV-RNA haben und zuvor keine Behandlung des HCV erhalten haben. Von Beginn an erhielten alle Patienten für 12 Wochen TVR/PEG-IFNa/RBV gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlung mit PEG-IFNa/RBV. Patienten, die zu Woche 4 und 12 eine nicht-nachweisbare HCV-RNA hatten wurden nach Woche 20 1:1 randomisiert auf eine Beendigung aller Wirkstoffe nach insgesamt 24 Wochen (T12PR24) oder auf eine weitere Einnahme von PEG-IFNa/RBV bis Woche 48 (T12PR48). Patienten, die nach Woche 4 und 12 eine nachweisbare HCV-RNA hatten wurden nicht-randomisiert der T12PR48-Gruppe zugewiesen. Die Randomisierung wurde in Blöcken durchgeführt und stratifiziert nach HCV-Genotyp (1a vs. 1b vs. unbekannt) und selbstberichteter Rasse (schwarz vs. nicht-schwarz).

Die Patienten erhielten 750 mg TVR oral alle 8 Stunden, 180 µg PEG-IFNa-2a per subkutaner Injektion einmal wöchentlich und 1.000 mg (Patienten <75 kg) bzw. 1.200 mg (Patienten ≥75 kg) RBV pro Tag.

Die Ergebnisse des HCV-RNA Tests wurden bis Woche 24 gegenüber Prüfarzt und Patient verblindet.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der Viruslast wurde der COBAS TaqMan assay (Roche Molecular Systems, version 2.0) verwendet, welcher eine Grenze der Quantifizierbarkeit von 25 IU/ml und eine Nachweisgrenze von 10-15 IU/ml aufweist<sup>14</sup>.

### **Jacobson 2011**

Die Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Es wurden Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion untersucht. Die Patienten wurden stratifiziert nach HCV-Genotyp (1a vs. 1b vs. unbekannt) und Baseline Viruslast (< vs.  $\geq 800.000$  IU/ml) randomisiert auf einen von drei Behandlungsgruppen. Diese waren wie folgt definiert:

- T8PR: 8 Wochen TVR/PEG-IFNa/RBV, bei nicht nachweisbarer HCV-RNA zu Woche 4 und 12 anschließend 16 Wochen PEG-IFNa/RBV; falls HCV-RNA nachweisbar zu Woche 4 oder 12 anschließend 40 Wochen PEG-IFNa/RBV
- T12PR: 12 Wochen TVR/PEG-IFNa/RBV, bei nicht nachweisbarer HCV-RNA zu Woche 4 und 12 anschließend 12 Wochen PEG-IFNa/RBV; falls HCV-RNA nachweisbar zu Woche 4 oder 12 anschließend 36 Wochen PEG-IFNa/RBV
- PR: 12 Wochen Placebo/PEG-IFNa/RBV, bei nicht nachweisbarer HCV-RNA zu Woche 4 und 12 anschließend 12 Wochen PEG-IFNa/RBV; falls HCV-RNA nachweisbar zu Woche 4 oder 12 anschließend 36 Wochen PEG-IFNa/RBV

Die Patienten erhielten 750 mg TVR oral alle 8 Stunden, 180 µg PEG-IFNa-2a per subkutaner Injektion einmal wöchentlich und 1.000 mg (Patienten <75 kg) bzw. 1.200 mg (Patienten  $\geq 75$  kg) RBV pro Tag.

Patienten in der TVR-Gruppe, die zu Woche 4 HCV-RNA Level  $>1.000$  IU/ml aufwiesen, brachen TVR ab, nahmen PEG-IFNa/RBV jedoch weiterhin ein. Alle Patienten, deren HCV-RNA zu Woche 12 um weniger als  $2 \log_{10}$  gesunken ist, brachen die Behandlung ab. Bei nachweisbarer HCV-RNA zwischen Woche 24 und 40 wurde die Behandlung abgebrochen.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der COBAS TaqMan HCV-RNA assay, version 2.0 (Roche) verwendet, welcher eine Grenze der Quantifizierbarkeit von 25 IU/ml und eine Nachweisgrenze von 10 IU/ml aufweist.

Die Charakteristika der für den MAIC gegen TVR/PEG-IFNa/RBV eingeschlossenen Studien, Jacobson 2011 und Sherman 2011, werden im Folgenden dargestellt.

---

<sup>14</sup> Die angegebene Nachweisgrenze wurde aus der hier zitierten Referenz entnommen.

Tabelle 4-138: Charakterisierung der einzelnen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien mit TVR/PEG-IFNa/RBV)

Baseline-Charakteristika	Jacobson 2011 T12PR N=363	Sherman 2011			
		TR12PR24 (rand.) N=162	TR12PR48 (rand.) N=160	TR12PR48 (non- rand.) N=118	Behandlung abgebrochen vor Behandlungs- woche 20 N=100
Alter Median (Range)	49 (19-69)	51 (22-70)	50 (19-67)	51 (20-63)	52 (21-66)
BMI Median (Range)	25,7 (18-47)	28 (18-53)	27 (19-49)	27 (19-54)	27 (19-44)
Männlich n (%)	214 (59,0)	104 (64,2)	97 (60,6)	70 (59,3)	54 (54,0)
Rasse n (%)					
Kaukasisch	325 (89,5)	135 (83,3)	131 (81,9)	86 (72,9)	75 (75,0)
Schwarz	26 (7,2)	17 (10,5)	17 (10,6)	20 (16,9)	19 (19,0)
Andere	12 (3,3)	10 (6,2)	12 (7,5)	12 (10,2)	6 (6,0)
Hispanisch n (%)	35 (9,6)	18 (11,1)	11 (6,9)	8 (6,8)	17 (17,0)
Plasma HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml) MW (SD)	6,3 (0,7)	6,3 (0,9)	6,4 (0,7)	6,7 (0,6)	6,4 (0,7)
Plasma HCV-RNA ≥800.000 IU/ml n (%)	281 (77,4)	124 (76,5)	126 (78,8)	108 (91,5)	87 (87,0)
HCV-Genotyp n (%)					
1a	213 (58,7)	115 (71,0)	117 (73,1)	84 (71,2)	72 (72,0)
1b	149 (41,0)	46 (28,4)	43 (26,9)	33 (28,0)	27 (27,0)
Unbekannt	1 (0,3)	1 (0,6)	0	1 (0,8)	1 (1,0)
METAVIR n (%)					
F0-F1	134 (36,9)	46 (28,4)	48 (30,0)	27 (22,9)	26 (26,0)
F2	156 (43,0)	78 (48,1)	79 (49,4)	49 (41,5)	38 (38,0)
F3	52 (14,3)	20 (12,3)	21 (13,1)	30 (25,4)	17 (17,0)
F4	21 (5,8)	18 (11,1)	12 (7,5)	12 (10,2)	19 (19,0)

BMI: Body-Mass-Index, HCV: Hepatitis C-Virus, MW: Mittelwert, PR24 bzw. PR48: PEG-IFN/Ribavirin für 24 bzw. 48 Wochen, SD: Standardabweichung, T12 : Telaprevir für 12 Wochen

In der Studie Sherman 2011 wurde der Großteil der Baseline-Charakteristika nur für die getrennten Behandlungsarme dargestellt. Die Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der Baseline-Charakteristika jedoch ausgeglichen. Patienten aller Behandlungsgruppen waren etwa 50 Jahre alt und hatten einen mittleren BMI von 27 bis 28. Etwa 60% der Patienten aller Behandlungsgruppen waren männlich. Der Großteil der Patienten aller Behandlungsgruppen war kaukasisch (73-83%). Auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Charakteristika gibt

es wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Etwa zwei Drittel der Patienten in jeder Behandlungsgruppe waren mit HCV-Genotyp 1a infiziert (71-73%), ein Drittel mit HCV-Genotyp 1b (27-28%). In 23-30% der Patienten lag keine oder nur eine minimal Fibrose vor. Eine Zirrhose lag in 8-11% der Patienten zu Baseline vor.

In der relevanten Gruppe der Studie Jacobson 2011 hatten die Patienten ein mittleres Alter von 49 Jahren und einen BMI von knapp 26 kg/m<sup>2</sup>. Etwa 60% der Patienten aller Gruppen waren männlich. Der Großteil der Patienten aller Gruppen war kaukasisch. Etwa 60% der Patienten war mit HCV-Genotyp 1a infiziert, etwa 40% mit HCV-Genotyp 1b. Das häufigste Fibrose-Stadium war METAVIR Score F2.

Hinsichtlich der Baseline-Charakteristika sind sich die Gruppen aus den beiden Studien sehr ähnlich.

Drei Patienten aus der gepoolten Population ACEGH, davon einer aus Gruppe G, wurden aufgrund eines fehlenden Fibrotest Scores zu Baseline aus der Analyse ausgeschlossen. Der Ausschluss weiterer Patienten aus Studie AI444040 war nicht nötig, da die Einschlusskriterien der DCV- und TVR-Studien nahezu identisch waren. Einzige Unterschiede traten hinsichtlich der HCV-RNA-Konzentration zu Baseline und dem Vorliegen einer Zirrhose auf. In Studie AI444040 wurden Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration >100.000 IU/ml eingeschlossen, wohingegen in den TVR-Studien auch Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration über der Nachweisgrenze eingeschlossen wurden. Außerdem wurden in Studie AI444040 keine zirrhotischen Patienten eingeschlossen (Nachweis über Leberbiopsie vor maximal 24 Monaten oder über Serum-Fibrosemarker [FibroTest ≤0,72 und Aspartataminotransferase:Platelet Verhältnis-Index ≤2]), die in den TVR-Studien allerdings berücksichtigt wurden. Aus Studie Sherman 2011 wurden alle TVR-Gruppen verwendet (N=540) und mit der Gruppe T12PR (N=363) aus Studie Jacobson 2011 gepoolt. Im Folgenden werden die Baseline-Charakteristika von Gruppe G und der gepoolten Population ACEGH vor und nach der Gewichtung der Gruppe mit TVR/PEG-IFNa/RBV gegenübergestellt.

Tabelle 4-139: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAIC-Methode zum Vergleich von DCV/SOF±RBV vs. TVR/PEG-IFNa/RBV)

Baseline-Charakteristika	DCV				TVR N=903  n (%) bzw. MW
	Vor Gewichtung		Nach Gewichtung		
	DCV <sub>ACEGH</sub> N=123	DCV <sub>G</sub> N=40	DCV <sub>ACEGH</sub>	DCV <sub>G</sub>	
	n (%) bzw. MW	n (%) bzw. MW	% bzw. MW	% bzw. MW	
Alter >50 Jahre n (%)	83 (67,5)	25 (62,5)	50,0	50,0	452 (50,0) <sup>a</sup>
BMI >26 kg/m <sup>2</sup> n (%)	67 (54,5)	21 (52,5)	50,0	54,0	452 (50,0) <sup>b</sup>
Männlich n (%)	62 (50,4)	19 (47,5)	59,7	59,7	539 (59,7)
Rasse n (%)					
Kaukasisch	98 (79,7)	33 (82,5)	83,3	99,2	752 (83,3)
Schwarz	20 (16,3)	4 (10,0)	11,0	0,3	99 (11,0)
Andere	5 (4,1)	3 (7,5)	5,8	0,5	52 (5,8)
Hispanisch n (%)	16 (13,0)	8 (20,0)	9,9	19,2	89 (9,9)
Plasma HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml) (MW)	6,39	6,14	6,38	6,38	6,38
Plasma HCV-RNA ≥800.000 IU/ml n (%)	95 (77,2)	24 (60,0)	80,4	80,4	726 (80,4)
HCV-Genotyp n (%)					
1a	97 (78,9)	33 (82,5)	66,6	66,6	601 (66,6)
1b	26 (21,1)	7 (17,5)	33,4	33,4	302 (33,4)
META VIR n (%)					
F0-F1	44 (35,8)	15 (37,5)	31,1	31,1	281 (31,1)
F2	38 (30,9)	11 (27,5)	44,3	44,3	400 (44,3)
F3	24 (19,5)	8 (20,0)	15,5	15,5	140 (15,5)
F4	17 (13,8)	6 (15,0)	9,1	9,1	82 (9,1)

a: 50 Jahre entspricht dem Median aus den gepoolten TVR-Publikationen; da eine ungerade Zahl resultiert wurde aufgerundet  
b: 26 kg/m<sup>2</sup> entspricht dem Median aus den gepoolten TVR-Publikationen; da eine ungerade Zahl resultiert wurde aufgerundet  
BMI: Body-Mass-Index, DCV: Daclatasvir, HCV: Hepatitis C-Virus, MW: Mittelwert, TVR: Telaprevir

Nach der Gewichtung sind die Baseline-Charakteristika der DCV-Gruppen sowie der TVR-Gruppe nun identisch. Lediglich in Gruppe G gibt es einzelne Unterschiede hinsichtlich des BMI und der Rasse/Ethnizität. Da die Patientenzahl in Gruppe G sehr gering war, war es nicht möglich alle Variablen in das statistische Modell mit aufzunehmen. Da der BMI und die Rasse bzw. Ethnizität als die Variablen mit dem geringsten Einfluss auf den Therapieeffekt identifiziert wurden, wurden sie aus dem Modell ausgeschlossen. Aus diesem Grund unterscheidet sich die DCV-Gruppe von der TVR-Gruppe hinsichtlich dieser Variablen. Es bestehen zwar Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der Rasse in den DCV- und TVR-

Gruppen, allerdings werden diese als nicht relevant erachtet, da in beiden Gruppen deutlich über 80,0% Patienten kaukasischer Herkunft sind.

Das mediane Alter beträgt nun sowohl in den DCV-Gruppen als auch in der TVR-Gruppe 50 Jahre. Knapp 60% der Patienten sind männlich und deutlich über 80% der Patienten sind kaukasischer Abstammung. Der Plasma HCV-RNA-Wert liegt zu Baseline bei 6,38 log<sub>10</sub> IU/ml, wobei 80,4% der Patienten eine HCV-RNA-Konzentration von  $\geq 800.000$  IU/ml aufweisen. Es gab mehr HCV-Genotyp 1a- als Genotyp 1b-infizierte Patienten und die häufigsten Fibrose-Stadien waren F0-F1 und F2.

In den TVR-Studien wurden keine Baseline Angaben zum IL28B-Genotyp gemacht. Somit konnte nach diesem Faktor nicht adjustiert werden. Im deutschen Versorgungsalltag spielt die Erhebung des IL28B-Genotyps jedoch eine eher untergeordnete Rolle. So wird dieser Genotyp nur bei weniger als 30% der Patienten erhoben (Christensen et al., 2013; Mauss et al., 2013; Moog et al., 2013; Spengler et al., 2013). Bei einer Deutschlandweiten nicht-interventionellen Studie zur Beurteilung der medizinischen Versorgung von chronisch HCV-infizierten Patienten lag der Prozentsatz an IL28B-Bestimmung bei 3.903 untersuchten Patienten bei 6,3% (Hüppe et al., 2011). Eine an diesem Kriterium ausgerichtete Therapie ist somit nicht repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext.

#### **MAIC-Methode zum Vergleich von DCV/SOF±RBV vs. BOC/PEG-IFNa/RBV**

Ein weiterer matching-adjustierter indirekter Vergleich wurde für den Vergleich von DCV/SOF±RBV mit einer BOC-basierten Triple-Therapie durchgeführt. Dazu wurden zum einen die Gruppen A, C, E, G und H der Studie AI444040 zusammengefasst und einer Behandlung mit BOC/PEG-IFNa/RBV gegenübergestellt; zum anderen wurde ein Vergleich der einzelnen Gruppe G mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Für den Vergleich wurde auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Publikation Poordad 2011 herangezogen. Das Studiendesign wird im Folgenden dargestellt:

#### ***Poordad 2011***

Die Studie Poordad 2011 ist eine internationale, randomisierte, placebo-kontrollierte doppelblinde Studie der Phase III zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von BOC in Kombination mit PEG-IFNa/RBV. Eingeschlossen wurden Patienten, die eine chronische HCV- Genotyp 1-Infektion und eine HCV-RNA  $\geq 10.000$  IU/ml aufweisen und zuvor keine Behandlung des HCV erhalten haben. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 auf drei Behandlungsgruppen randomisiert. Dabei wurde nach Baseline HCV-RNA Level ( $\leq$  vs.  $>400.000$  IU/ml) und HCV-Genotyp (1a vs. 1b) stratifiziert. Von Beginn an erhielten alle Patienten für 4 Wochen eine Lead-in Therapie mit PEG-IFNa/RBV. Anschließend erhielten die Patienten entweder 44 Wochen Placebo/PEG-IFNa/RBV (Gruppe 1), 24 Wochen BOC/PEG-IFNa/RBV (Gruppe 2) oder 44 Wochen BOC/PEG-IFNa/RBV (Gruppe 3). Patienten in Gruppe 2 wurden bei Vorliegen einer nachweisbaren HCV-RNA zu jeglichem Zeitpunkt zwischen Woche 8 und 24 nach Woche 28 einer anschließenden 20-wöchigen Behandlung mit Placebo/PEG-IFNa/RBV zugewiesen; bei nicht-nachweisbarer HCV-RNA traten die Patienten zu Woche 28 in die Follow-up-Phase ein.

Die Patienten erhielten 800 mg BOC oral alle 7-9 Stunden, 1,5 µg/kg PEG-IFNa-2b per subkutaner Injektion einmal wöchentlich und gewichtsbasiertes RBV (600 mg bis 1.400 mg) pro Tag.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Wenn dieser oder ein späterer Wert fehlte, wurde der Follow-up Woche 12 Wert zur Bestimmung herangezogen. Zur Messung der HCV-RNA wurde der TaqMan 2.0 assay (Roche Diagnostics) verwendet, welcher eine Grenze der Quantifizierbarkeit von 25 IU/ml und eine Nachweisgrenze von 9,3 IU/ml aufweist<sup>15</sup>.

Die Einschlusskriterien der Studien AI444040 und Poordad 2011 waren sehr ähnlich. Einzige Unterschiede traten hinsichtlich der HCV-RNA-Konzentration zu Baseline und Vorliegen einer Zirrhose auf. In Studie AI444040 wurden Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration von >100.000 IU/ml eingeschlossen, wohingegen in Poordad 2011 auch Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration von >10.000 IU/ml eingeschlossen wurden. Außerdem wurden in Studie AI444040 keine zirrhotischen Patienten eingeschlossen (Nachweis über Leberbiopsie vor maximal 24 Monaten oder über Serum-Fibrosemarker [FibroTest  $\leq 0,72$  und Aspartataminotransferase:Platelet Verhältnis-Index  $\leq 2$ ]). Dies gilt auch für Poordad 2011, allerdings wurden hier Zirrhotiker über die Abwesenheit einer Zirrhose laut maximal drei Jahre zurückliegender Biopsie definiert. Aus Studie Poordad 2011 wurde die zulassungskonforme Gruppe verwendet, in welchem die Patienten 24 Wochen mit BOC behandelt wurden. Im Folgenden werden die Baseline-Charakteristika von Gruppe G und der gepoolten Population ACEGH vor und nach der Gewichtung der Gruppe mit BOC/PEG-IFNa/RBV gegenübergestellt. Außerdem sind die Baseline-Charakteristika der zulassungskonformen Gruppe der Studie Poordad 2011 dargestellt.

---

<sup>15</sup> Die angegebene Nachweisgrenze wurde aus der hier zitierten Referenz entnommen.

Tabelle 4-140: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAIC-Methode zum Vergleich von DCV/SOF±RBV vs. BOC/PEG-IFNa/RBV)

Baseline- Charakteristika	DCV				BOC N=368  n (%) bzw. MW
	Vor Gewichtung		Nach Gewichtung		
	DCV <sub>ACEGH</sub> N=126	DCV <sub>G</sub> N=41	DCV <sub>ACEGH</sub>	DCV <sub>G</sub>	
	n (%) bzw. MW	n (%) bzw. MW	% bzw. MW	% bzw. MW	
Alter (MW)	52,0	50,9	50,0	50,0	50,0
BMI (MW)	26,5	26,6	28,0	26,8	28,0
Männlich n (%)	64 (50,8)	20 (48,8)	62,2	62,2	229 (62,2)
Rasse n (%)					
Kaukasisch	100 (79,4)	33 (80,5)	82,6	94,3	304 (82,6)
Schwarz	21 (16,7)	5 (12,2)	14,1	5,0	52 (14,1)
Andere	5 (4,0)	3 (7,3)	3,3	0,7	12 (3,3)
Plasma HCV-RNA (log <sub>10</sub> Kopien) (MW)	6,40	6,15	6,50	6,50	6,50
Plasma HCV-RNA ≥400.000 Kopien n (%)	120 (95,2)	37 (90,2)	91,3	91,3	336 (91,3)
Plasma HCV-RNA ≥800.000 IU/ml n (%)	98 (77,8)	25 (61,0)	85,3	85,3	314 (85,3)
Thrombozytenzahl ≥150.000/μl n (%)	115 (91,3)	37 (90,2)	91,0	99,9	335 (91,0)
ALT >ULN n (%)	79 (62,7)	25 (61,0)	79,6	19,8	293 (79,6)
HCV-Genotyp n (%)					
1a	99 (78,6)	34 (82,9)	65,4	65,4	234 (65,4) <sup>b</sup>
1b	27 (21,4)	7 (17,1)	34,6	34,6	124 (34,6) <sup>b</sup>
METAVIR n (%)					
F0-F2	82 (65,1)	26 (63,4)	86,7	86,7	319 (86,7)
F3-F4	41 (32,5)	14 (34,1)	9,2	9,2	34 (9,2)
Unbekannt	3 (2,4)	1 (2,4)	4,1	4,1	15 (4,1)

a: F0-F2: ≤0,58; F3-F4: ≥0,59

b: Für 10 Patienten lag keine Information über den Genotypen vor. Der Anteil der HCV-Genotyp 1a und 1b Patienten wurde auf Basis der Patienten mit HCV-Genotyp 1a und 1b berechnet, statt für alle Patienten

ALT: Alaninaminotransferase; BMI: Body-Mass-Index; BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; HCV: Hepatitis C-Virus; MW: Mittelwert

In der relevanten Behandlungsgruppe der Studie Poordad 2011 lag das Alter im Durchschnitt bei 50 Jahren und hatten einen mittleren BMI von 28 kg/m<sup>2</sup>. Etwa 62% der Patienten waren männlich und der Großteil der Patienten war kaukasisch. Etwa zwei Drittel der Patienten

waren mit HCV-Genotyp 1a infiziert, ein Drittel mit HCV-Genotyp 1b. Ein METAVIR Score von 3 oder 4 lag in 9,2% der Patienten vor.

Nach der Gewichtung sind die Baseline-Charakteristika der DCV-Gruppen sowie der BOC-Gruppe nun identisch. In Gruppe G gibt es einzelne Unterschiede hinsichtlich des BMI, der Rasse, der Thrombozytenzahl und des ALT-Levels. Da die Patientenzahl in Gruppe G sehr gering war, war es nicht möglich alle Variablen in das statistische Modell mit aufzunehmen. Da der BMI, die Rasse, die Thrombozytenzahl und der -ALT-Level als die Variablen mit dem geringsten Einfluss auf den Therapieeffekt identifiziert wurden, wurden sie aus dem Modell ausgeschlossen. Aus diesem Grund unterscheidet sich die DCV-Gruppe von der BOC-Gruppe hinsichtlich dieser Variablen. Es bestehen zwar Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der Rasse in der DCV- und BOC-Gruppe, allerdings sind diese nicht deutlich und es wurden in beiden Gruppen deutlich über 80,0% Patienten kaukasischer Herkunft eingeschlossen. Auch hinsichtlich der anderen ungewichteten Variablen bestehen, außer für den ALT-Level, keine bedeutsamen Unterschiede.

Das mittlere Alter beträgt nun in den DCV-Gruppen und in der BOC-Gruppe 50 Jahre. Etwas über 60% der Patienten sind männlich und deutlich über 80% der Patienten sind kaukasischer Abstammung. Die Plasma HCV-RNA-Konzentration liegt zu Baseline bei 6,50 log<sub>10</sub> Kopien, wobei 85,3% der Patienten eine HCV-RNA-Konzentration von  $\geq 800.000$  IU/ml aufweisen. Es gibt mehr HCV-Genotyp 1a (65,4%) als Genotyp 1b-Patienten (34,6%). Die Anteile aus Studie Poordad 2011 wurden dabei auf Basis der Patienten mit bekanntem HCV-Genotyp 1a oder 1b berechnet. Fibrose-Stadien F0-F2 kommen bei 86,7% der Patienten vor.

In der BOC-Studie wurden keine Baseline Angaben zum IL28B-Genotyp gemacht. Somit konnte nach diesem Faktor nicht adjustiert werden. Im deutschen Versorgungsalltag spielt die Erhebung des IL28B-Genotyps jedoch eine eher untergeordnete Rolle. So wird dieser Genotyp nur bei weniger als 30% der Patienten erhoben (Christensen et al., 2013; Mauss et al., 2013; Moog et al., 2013; Spengler et al., 2013). Eine an diesem Kriterium ausgerichtete Therapie ist somit nicht repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext.

### **Bayes-Benchmarking-Analyse**

Es wurde eine bayesianische Benchmarking-Analyse durchgeführt, um eine Schwelle zu definieren, welche die SVR unter einer Behandlung aus einer hypothetischen Studie überschreiten muss, um mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit Überlegenheit über eine Vergleichstherapie zeigen zu können. Dazu wurden hier folgende Behandlungssituationen als relevant erachtet:

- Therapie-naive HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten, zweckmäßige Vergleichstherapie: TVR/PEG-IFNa/RBV
- Therapie-naive HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten, zweckmäßige Vergleichstherapie: BOC/PEG-IFNa/RBV
- Therapie-naive HCV-Genotyp 2-infizierte Patienten, zweckmäßige Vergleichstherapie: PEG-IFNa/RBV

- Therapie-naive HCV-Genotyp 3-infizierte Patienten, zweckmäßige Vergleichstherapie: PEG-IFNa/RBV

Im Folgenden werden die Baseline-Charakteristika der in die Bayes-Benchmarking-Analyse eingeschlossenen Studien dargestellt.

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

Tabelle 4-141: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Bayes-Benchmarking-Analyse)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m n (%)	HCV-Genotyp n (%)						HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml)	Metavir Score n (%)	Vorbe- handelt	HIV-Ko- infektion
				1a	1b	2	3	4	unb. /sonst				
Hayashi 2012 A (Relapse)													
TVR12+PR24	109	Median (Range): 57,0 (20- 65)	43 (39,4)/ 66 (60,6)	0	109 (100,0)	-	-	-	-	Median (Range): 6,75 (5,2- 7,6)	nb	Ja	Nein
Hayashi 2012 B (Nonresponse)													
TVR12+PR24	32	Median (Range): 57,5 (40- 65)	14 (46,9)/ 17 (53,1)	1 (3,1)	31 (96,9)	-	-	-	-	Median (Range): 6,78 (6,0- 7,7)	nb	Ja	Nein
Kumada 2012													
TVR12+PR24	126	Median (Range): 53,0 (20- 65)	60 (47,6)/ 66 (52,4)	2 (1,6)	124 (98,4)	-	-	-	-	Median (Range): 6,7 (5,1-7,5)	nb	Nein	nb
PR48	63	Median (Range): 55,0 (20- 65)	30 (47,6)/ 33 (52,4)	0	63 (100,0)	-	-	-	-	Median (Range): 6,9 (5,1-7,4)	nb	Nein	nb
Jacobson 2011													
TVR12+PR24	363	Median (Range): 49 (19- 69)	149 (41,0)/ 214 (59,0)	213 (58,7)	149 (41,0)	-	-	-	1 (0,3)	MW (SD): 6,3 (0,7)	nb	Nein	Nein

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m n (%)	HCV-Genotyp n (%)						HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml)	Metavir Score n (%)	Vorbe- handelt	HIV-Ko- infektion
				1a	1b	2	3	4	unb. /sonst				
TVR8+PR24	364	Median (Range): 49 (19- 68)	153 (42,0)/ 211 (58,0)	210 (57,7)	151 (41,4)	-	-	-	3 (0,8)	MW (SD): 6,3 (0,7)	nb	Nein	Nein
PR48	361	Median (Range): 49 (18- 69)	150 (42)/ 211 (58)	208 (58)	151 (42)	-	-	-	2 (1)	MW (SD): 6,3 (0,7)	nb	Nein	Nein
Marcellin 2011													
TVR12+PR24 (PEG-IFNa-2a)	40	Median (Range): 46,5 (23- 63)	20 (50,0)/ 20 (50,0)	21 (52,5)	18 (45,0)	-	-	-	1c: 1 (2,5)	Median (Range): 6,4 (5-7)	nb	Nein	Nein
TVR12+PR24 (PEG-IFNa-2b)	42	Median (Range): 45,5 (20- 65)	22 (52,4)/ 20 (47,6)	23 (54,8)	19 (45,2)	-	-	-	-	Median (Range): 6,7 (5-7)	nb	Nein	Nein
Muir 2011													
TVR12+PR24	24	MW (Range): 49 (19- 60)	10 (41,7)/ 14 (58,3)	14 (58,3)	8 (33,3)	-	-	-	2 (8,3)	≥800.000: 23 (95,8)	nb	Ja	Nein
Sherman 2011													
TVR12+PR24	162	Median (Range): 41 (22- 70)	58 (35,8)/ 104 (64,2)	115 (70,1)	46 (28,4)	-	-	-	-	MW (SD) 6,3 (0,9)	nb	Nein	Nein

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m n (%)	HCV-Genotyp n (%)						HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml)	Metavir Score n (%)	Vorbe- handelt	HIV-Ko- infektion
				1a	1b	2	3	4	unb. /sonst				
Zeuzem 2011													
TVR12+PR48	266	MW (Range): 51 (23- 69)	83 (31,2)/ 183 (68,8)	118 (44,4)	121 (45)	-	-	-	27 (10)	MW (SD) 6,6 (0,03)	nb	Ja	nb
TVR12+PR48 (mit TVR Lead- in von PR)	264	MW (Range): 51 (24- 70)	75 (28,4)/ 189 (71,6)	121 (46)	115 (44)	-	-	-	28 (11)	MW (SD) 6,6 (0,04)	nb	Ja	nb
PR48	132	MW (Range): 50 (21- 69)	44 (37)/ 88 (67)	59 (45)	59 (45)	-	-	-	14 (11)	MW (SD) 6,6 (0,05)	nb	Ja	nb
McHutchison 2010													
TVR12+PR24	115	Median (Range): 51 (22- 65)	37 (32)/ 78 (68)	69 (60)	33 (29)	-	-	-	-	MW (SD) 6,7 (0,5)	nb	Ja	Nein
TVR24+PR48	113	Median (Range): 52 (31- 66)	33 (29)/ 80 (71)	61 (54)	42 (37)	-	-	-	-	MW (SD) 6,7 (0,6)	nb	Ja	Nein
PR48	114	Median (Range): 50 (18- 65)	38 (33)/ 76 (67)	71 (62)	34 (30)	-	-	-	9 (8)	MW (SD) 6,6 (0,5)	nb	Ja	Nein

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m n (%)	HCV-Genotyp n (%)						HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml)	Metavir Score n (%)	Vorbe- handelt	HIV-Ko- infektion
				1a	1b	2	3	4	unb. /sonst				
Hezode 2009													
TVR12+PR24	81	Median (Range): 46 (19- 65)	27 (33)/ 54 (67)	31 (38)	50 (62)	-	-	-	-	MW (SD) 6,5 (0,6)	nb	Nein	nb
TVR12+PR12	82	Median (Range): 44 (22- 65)	33 (40)/ 49 (60)	37 (45)	45 (55)	-	-	-	-	MW (SD) 6,4 (0,6)	nb	Nein	nb
PR48	82	Median (Range): 45 (18- 64)	35 (44)/ 46 (56)	35 (43)	45 (55)	-	-	-	2 (2)	MW (SD) 6,4 (0,6)	nb	Nein	nb
McHutchison 2009a													
TVR12+PR24	79	Median (Range): 49 (21- 61)	25 (32)/ 54 (68)	53 (67)	17 (22)	-	-	-	9 (11)	MW (SD) 6,54 (0,72)	nb	Nein	Nein
TVR12+PR48	78	Median (Range): 50 (26- 61)	30 (39)/ 48 (61)	48 (61)	27 (34)	-	-	-	4 (5)	MW (SD) 6,47 (0,60)	nb	Nein	Nein
TVR12+PR12	17	Median (Range): 49 (34- 63)	5 (29)/ 12 (71)	9 (53)	6 (35)	-	-	-	2 (12)	MW (SD) 6,57 (0,43)	nb	Nein	Nein
PR48	75	Median (Range): 49 (24-59)	32 (43)/ 43 (57)	50 (67))	20 (27)	-	-	-	5 (7)	MW (SD) 6,68 (0,49)	nb	Nein	Nein

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m n (%)	HCV-Genotyp n (%)						HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml)	Metavir Score n (%)	Vorbe- handelt	HIV-Ko- infektion
				1a	1b	2	3	4	unb. /sonst				
Bacon 2011													
PR48	80	MW: 52,9	22 (28)/ 58 (72)	46 (58)	34 (42)	-	-	-	0	≥800.000: 65 (81)	F0-F2: 61 (76) F3-F4: 15 (19) unb.: 11 (7)	Ja	Nein
BOC32+PR36	162	MW: 52,9	64 (40)/ 98 (60)	94 (58)	66 (41)	-	-	-	2 (1)	≥800.000: 147 (91)	F0-F2: 117 (72) F3-F4: 32 (20) unb.: 13 (8)	Ja	Nein
BOC44+PR48	161	MW: 52,3	49 (30)/ 112 (70)	96 (60)	61 (38)	-	-	-	4 (2)	≥800.000: 141 (88)	F0-F2: 119 (74) F3-F4: 31 (19) unb.: 11 (7)	Ja	Nein
Poordad 2011													
PR48	363	MW (SD) 49 (10)	157 (43) /206 (57)	227 (63)	121 (33)	-	-	-	15 (4)	>800.000: 308 (85)	F0-F2: 328 (90) F3-F4: 24 (7) unb.: 11 (3)	Nein	Nein
BOC24+PR28	366	MW (SD) 49 (9)	145 (40) /221 (60)	237 (65)	117 (32)	-	-	-	10 (3)	>800.000: 314 (85)	F0-F2: 319 (87) F3-F4: 34 (9) unb.: 15 (4)	Nein	Nein

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m n (%)	HCV-Genotyp n (%)					HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml)	Metavir Score n (%)	Vorbe- handelt	HIV-Ko- infektion	
				1a	1b	2	3	4					unb. /sonst
BOC44+PR48	368	MW (SD) 50 (9)	139 (38)/ 229 (62)	234 (64)	124 (34)	-	-	-	12 (3)	>800.000: 313 (86)	F0-F2: 313 (86) F3-F4: 42 (11) 11 (3)	Nein	Nein
Kwo 2010 (A)													
PR48	104	MW (SD) 48,3 (6,9)	52 (50)/ 51 (50)	53 (51)	42 (40)	-	-	-	9 (9)	geom. Mittel: 6,53 <600.000: 93 (90)	nb	Nein	Nein
BOC44+PR48	103	MW (SD) 47,6 (8,3)	45 (44)/ 58 (56)	60 (58)	35 (34)	-	-	-	8 (8)	geom. Mittel: 6,53 <600.000: 93 (90)	nb	Nein	Nein
BOC28+PR28	107	MW (SD) 46,4 (8,0)	44 (41)/ 63 (59)	67 (63)	30 (28)	-	-	-	10 (9)	geom. Mittel: 6,64 <600.000: 98 (92)	nb	Nein	Nein
BOC48+PR48	103	MW (SD) 46,7 (8,8)	40 (39)/ 63 (61)	55 (53)	36 (35)	-	-	-	12 (12)	geom. Mittel: 6,54 <600.000: 94 (91)	nb	Nein	Nein
Kwo 2010 (B)													
BOC48+PR48	16	MW (SD) 50,3 (8,5)	7 (44)/ 9 (56)	7 (44)	7 (44)	-	-	-	2 (13)	geom. Mittel: 6,43 <600.000: 13 (81)	nb	Nein	Nein
BOC48+PR48	59	MW (SD) 48,7	18 (31)/ 41 (69)	39 (66)	18 (31)	-	-	-	2 (3)	geom. Mittel: 6,47 <600.000: 49	nb	Nein	Nein

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m n (%)	HCV-Genotyp n (%)						HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml)	Metavir Score n (%)	Vorbe- handelt	HIV-Ko- infektion
				1a	1b	2	3	4	unb. /sonst				
		(5,8)								(83)			
Cianco 2012: PR72	277	MW (Range): 51,19 (21-71)	102 (36,8)/ 175 (63,2)	GT1: 243 (87,7)		Nicht GT1: 34 (12,3)				<800.000: 231 (83,4)	nb	Ja	Nein
Labarga 2012: PR48 <sup>1</sup>	188	MW (SD) 43,0 (5,5)	47 (25)/ 141 (75)	GT1: 115 (61)	1 (1)	42 (22)	30 (16)			MW (SD) 6,11 (0,85)	nb	Nein	Ja
Nimer 2012: PR24	30	MW (SD) 45 (10)	12 (40)/ 18 (60)	-	-	17 (57)	13 (43)	-	-	>400.000: 12 (40)	nb	Nein	Nein
Pianko: PR24 <sup>2</sup>	78	MW (SD) 43,3 (11,4)	28 (35,9)/ 50 (64,1)	-	-	22 (28,2)	56 (71,8)	-	-	>800.000: 46 (59,0)	nb	Nein	Nein
Schaefer 2012: PR48	91	MW (SD) 48,5 (11)	43 (47)/ 48 (53)	59 (65)	5 (5)	21 (23)	6 (7)	-	-	>800.000: 26 (28)	nb	Nein	nb
Manns 2011: PR24	230	MW (SD) 38,8 (10,2)	91 (39,6)/ 139 (60,4)	-		38 (16,5)	192 (83,5)	-	-	≥600.000: 119 (51,7)	nb	Nein	Nein
Ascione 2010													
PR24 (PEG- IFNa-2a)	160	MW (SD) 51,3 (10,3)	79 (49,4)/ 81 (50,6)	89 (55,6)		49 (30,6)	18 (11,3)	4 (2,5)	-	IU/ml*10 <sup>3</sup> Median (Range): 570 (0,37- 8,550)	nb	Nein	Nein

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m n (%)	HCV-Genotyp n (%)					HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml)	Metavir Score n (%)	Vorbe- handelt	HIV-Ko- infektion	
				1a	1b	2	3	4					unb. /sonst
PR24 (PEG- IFNa-2b)	160	MW (SD) 48,9 (11,3)	66 (41,2)/ 94 (58,8)	92 (57,5)		50 (31,2)	17 (10,6)	1 (0,62)	-	IU/ml*10 <sup>3</sup> Median (Range): 604 (0.20- 10.800)	nb	Nein	Nein
Mangia 2010													
PR24	207	MW (SD) 40,6 (9,8)	45 (22,1)/ 162 (77,9)	-	-	-	207 (100)	-	-	≥400.000: 137 (66,2)	nb	Nein	Nein
PR12/36	207	MW (SD) 39,8 (8,7)	52 (24,8)/ 155 (75,2)	-	-	-	207 (100)	-	-	≥400.000: 132 (63,8)	nb	Nein	Nein
Marcellin 2010: PR48	318	MW (SD) 45,1 (10,4)	117 (36,8)/ 201 (63,2)	212 (66,7)		47 (14,8)	47 (14,8)	-	12 (3,8)	MW (SD): 6,41 (0,696)	nb	Nein	Nein
Nelson 2010: PR24	310	MW (SD) 44,1 (10,6)	135 (43,5)/ 175 (56,5)	-	-	143 (46,1)	167 (53,9)	-	-	MW (SD): 5,9 (0,9)	F3-F4: 27/304 (8,9)	Nein	Nein
Nevens 2010: PR48	230	MW: 47	113 (49)/ 117 (51)	152 (66)		53 (23)		GT4, -5, -6: 25 (11)		>800.000: 76 (33)	nb	Nein	Nein
Rumi 2010:													
PR48 (PEG- IFNa-2a)	212	MW (SD) 51,6 (12,0)	84 (39,6)/ 128 (60,4)	91 (42,9)		69 (32,5)	34 (16,0)	18 (8,5)	-	*10 <sup>6</sup> IU/ml: 2,6 (5,8)	nb	Nein	Nein

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m n (%)	HCV-Genotyp n (%)					HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml)	Metavir Score n (%)	Vorbe- handelt	HIV-Ko- infektion	
				1a	1b	2	3	4					unb. /sonst
PR48 (PEG- IFNa-2b)	219	MW (SD) 52,8 (12,0)	99 (45,2)/ 120 (54,8)	87 (39,7)		74 (33,8)	32 (14,6)	26 (11,9)	-	*10 <sup>6</sup> IU/ml: 2,2 (4,7)	nb	Nein	Nein
Laguno 2009													
PR48 (PEG- IFNa-2a)	96	MW (SD) 40,6 (5,4)	32 (33,3)/ 64 (66,7)	47 (50,0)		3 (3,2)	28 (30,1)	15 (16,3)	-	>800.000: 50 (53,7)	F0-F2: 64 (71,1) F3-F4: 26 (28,9)	Nein	Ja
PR48 (PEG- IFNa-2b)	86	MW (SD) 40,7 (5,0)	18 (20,9)/ 68 (79,1)	32 (39,5)		3 (3,7)	31 (38,3)	15 (18,5)	-	>800.000: 48 (57,8)	F0-F2: 51 (70,8) F3-F4: 21 (29,2)	Nein	Ja
Langlet 2009: PR48	314	MW (SD) 45,5 (12,2)	141 (44,9)/ 173 (55,1)	166 (51,8)		99 (31,5)		49 (15,6)		>800.000: 147 (48,2)	F0-F2: 247 (80,2) F3-F4: 61 (19,8)	Nein	Nein
Ferenci 2008: PR24	141	MW (SD) 36,8 (11,1)	57 (40,4)/ 84 (59,6)	-	-	18 (12,8)	123 (87,2)	-	-	MW (SD): 5,9 (0,7)	nb	Nein	Nein
Lagging 2008													
PR12	194	MW (SD) 41,5 (10,9)	71 (37)/ 123 (63)	-	-	55 (28)	137 (71)	-	-	MW (SD): 6,1 (0,8)	nb	Nein	Nein
PR24	188	MW (SD) 42,0 (10,8)	83 (44)/ 105 (56)	-	-	49 (26)	139 (74)	-	-	MW (SD): 6,0 (1,1)	nb	Nein	Nein

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m n (%)	HCV-Genotyp n (%)					HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml)	Metavir Score n (%)	Vorbe- handelt	HIV-Ko- infektion	
				1a	1b	2	3	4					unb. /sonst
Crespo 2007: PR48	60	MW (SD) 37 (6)	17 (28)/ 43 (72)	29 (48)	1 (2)	20 (33)	10 (17)	-	MW (SD): 6,4 (0,8)	nb	Nein	Ja	
Jacobson 2007													
PR48 (RBV gewichtsabhängig dosiert)	2.469	MW: 45,8	930 (37,7)/ 1.539 (62,3)	1.512 (61,2)	499 (20,2)	421 (17,1)	33 (1,3)		>600.000: 1.232 (49,9%)	F0-F2: 1.729 (70,0) F3: 486 (19,7) >F3: 254 (10,3)	Nein	Nein	
PR48 (RBV fest dosiert)	2.444	MW: 45,8	884 (36,2)/ 1.560 (63,8)	1.506 (61,6)	525 (21,5)	386 (15,8)	23 (0,9)		>600.000: 1.125 (46,0%)	F0-F2: 1.709 (69,9) F3: 489 (20,0) >F3: 246 (10,1)	Nein	Nein	
Shiffman 2007													
PR16	732	MW (SD) 46,0 (9,8)	284 (39)/ 448 (61)	-	-	372 (51)	358 (49)	-	-	MW (SD): 6,27 (0,87)	F3-F4: 185 (25)	Nein	Nein
PR24	731	MW (SD) 45,6 (10,0)	270 (37)/ 461 (63)	-	--	356 (49)	369 (51)	-	-	MW (SD): 6,27 (0,85)	F3-F4: 165 (23)	Nein	Nein

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m n (%)	HCV-Genotyp n (%)					HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml)	Metavir Score n (%)	Vorbe- handelt	HIV-Ko- infektion	
				1a	1b	2	3	4					unb. /sonst
Yu 2007													
PR24	100	MW (SD) 49,9 (10,7)	42 (42)/ 58 (58)			100 (100)			MW (SD): 4,88 (1,07)	F0-F2: 80 (80) F3-F4: 20 (20)	Nein	Nein	
PR16	50	MW (SD) 50,8 (9,74)	18 (36)/ 32 (64)			50 (100)			MW (SD): 4,98 (1,08)	F0-F2: 39 (78) F3-F4: 11 (22)	Nein	Nein	
Abergel 2006: PR48	101	MW (SD) 49,3 (11,6)	36 (35,6)/ 65 (64,4)	50 (49,5)		11 (10,9)	30 (29,7)	5 (5,0)	GT5: 5 (5,0)	≥800.000: 44 (43,6) fehlend: 2 (2,0)	F3: 55 (54,4) F4: 46 (45,6)	Nein	Nein
Meyer-Wyss 2006: PR48	106	Median (Range): 42 (19- 68)	30 (28)/ 76 (72)	64 (60,4)		10 (9,4)	26 (24,5)	6 (5,7)	-	Median (Range): 5,73 (2,78- 6,41)	nb	Nein	Nein
Cargnel 2005: PR48	69	MW: 39	14 (20,2)/ 55 (79,8)	28 (42,0)		3 (4,3)	29 (42,0)	9 (13,0)	-	IU/ml MW: 3.786.855	nb	Nein	Ja
Carrat 2004: PR48	205	MW (SD) 39,5 (5,5)	47 (23)/ 158 (77)	99 (48)		78 (38)		26 (13)	2 (1)	IU*10 <sup>6</sup> /l Median (Range): 937 (0,615- 20,859)	MW (Std): 2,3 (1,0) F3-F4: 80 (39)	Nein	Ja
Chung 2004: PR48	66	MW: 45	14 (21)/ 52 (79)	51 (77)					Nicht GT1: 15 (23)	*10 <sup>-6</sup> IU/ml: MW (SD): 6,2 (0,3)	nb	Nein	Ja

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m n (%)	HCV-Genotyp n (%)					HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml)	Metavir Score n (%)	Vorbe- handelt	HIV-Ko- infektion	
				1a	1b	2	3	4					unb. /sonst
Hadziyannis 2004													
PR24 (RBV fest dosierte)	207	MW (SD) 41,2 (8,9)	67 (32)/ 140 (68)	101 (49)		39 (19)	57 (28)		10 (5)	*10 <sup>3</sup> IU/ml MW (SD): 5.047 (5.358)	nb	Nein	Nein
PR24 (RBV gewichtsabhängig dosierte)	280	MW (SD) 42,0 (9,2)	95 (34)/ 185 (66)	118 (42)		53 (19)	91 (33)		18 (6)	*10 <sup>3</sup> IU/ml MW (SD): 5.513 (7.002)	nb	Nein	Nein
PR48 (RBV fest dosierte)	361	MW (SD) 42,6 (10,4)	135 (37)/ 226 (63)	250 (69)		46 (13)	53 (15)		12 (3)	*10 <sup>3</sup> IU/ml MW (SD): 7.156 (8.223)	nb	Nein	Nein
PR48 (RBV gewichtsabhängig dosierte)	436	MW (SD) 43,0 (10,1)	149 (34)/ 287 (66)	271 (62)		66 (15)	87 (20)		12 (3)	*10 <sup>3</sup> IU/ml MW (SD): 6.059 (6.847)	nb	Nein	Nein
Torriani 2004: PR48	289	MW (SD) 39,7 (7,9)	57 (20)/ 232 (80)	176 (61)		13 (4)	82 (28)	16 (6)	2 (1)	IU/ml MW (SD) 5.600.000 (6.400.000)	nb	Nein	Ja
Fried 2002: PR48	453	MW (SD) 42,8 (10,1)	129 (28)/ 324 (72)	141 (31)	155 (34)	54 (12)	86 (19)	13 (3)	4 (1)	MW (SD) 6,0 (7,3)	nb	Nein	Nein
Manns 2001: PR48	511	MW (Range) 43 (21- 68)	190 (37,2)/ 321 (62,8)	348 (68)		148 (29)			16 (3)	*10 <sup>6</sup> IU/ml geom. Mittel: 2,7	nb	Nein	Nein

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m n (%)	HCV-Genotyp n (%)						HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml)	Metavir Score n (%)	Vorbe- handelt	HIV-Ko- infektion
				1a	1b	2	3	4	unb. /sonst				
Abu-Mouch 2011 PR48	36	MW (SD) 49 (7)	40%/ 60%	3 (8,3)	33 (91,7)	-	-	-	-	>800.000: 15 (42%)	>F2: 7 (19)	Nein	Nein
Berg 2006													
PR48	230	MW (SD) 42,7 (11,22)	102 (44,3)/ 128 (55,7)	60 (26,2)	155 (67,7)	-	-	-	GT1 ohne Sub- typ: 15 (6,5)	MW (SD) 5,79 (0,52)	F0-F2: 214 (93,0) F3-F4: 16 (7,0)	Nein	Nein
PR72	225	MW (SD) 42,7 (11,69)	103 (45,8)/ 122 (54,2)	67 (29,8)	132 (58,7)	-	-	-	GT1 ohne Sub- typ: 26 (11,6)	MW (SD) 5,75 (0,52)	F0-F2: 205 (91,1) F3-F4: 20 (8,9)	Nein	Nein
Brady 2010 PR48	311	MW (SD) 45 (8,91)	155 (49,7)/ 156 (50,3)	308 (99)	-	-	-	3 (1)	-	MW (SD) 5,32 (13,78)	F0-F2: 239 (76,8) F3-F4: 72 (23,2)	Nein	Nein
Kuboki 2007 PR48	99	MW: 50,6	37 (37)/ 62 (63)	-	99 (100)	-	-	-	-	IU/ml*10 <sup>3</sup> : <100: 3 (3) 100-500: 21 (21) 500-850: 32 (32) ≥850: 43 (43)	F1: 18 (18) F2: 62 (63) F3: 17 (17) F4: 1 (1)	Nein	Nein

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m n (%)	HCV-Genotyp n (%)					HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml)	Metavir Score n (%)	Vorbe- handelt	HIV-Ko- infektion	
				1a	1b	2	3	4					unb. /sonst
McHutchison 2009b													
PR48 (PEG-IFNa-2b)	1.016	MW (SD) 47,5 (8,1)	409 (40,3)/ 607 (59,7)	637 (62,7)	358 (35,2)	-	-	-	1a/b: 19 (1,9) 1: 2 (0,2)	MW (SD) 6,32 (0,70)	F3 oder F4: 107 (10,5)	Nein	Nein
PR48 (PEG-IFNa-2a)	1.035	MW (SD) 47,6 (8,2)	422 (40,8)/ 613 (59,2)	634 (61,3)	374 (36,1)	-	-	-	GT1a/b : 23 (2,2) GT1: 4 (0,4)	MW (SD) 6,34 (0,64)	F3 oder F4: 110 (10,6)	Nein	Nein
Miyase 2012													
PR48 (PEG-IFNa-2a)	101	MW (SD) 59,2 (9,1)	62 (61,4)/ 39 (38,6)	101 (100,0)	-	-	-	-	-	MW (SD) 6,3 (0,6)	nb	Nein	Nein
PR48 (PEG-IFNa-2b)	100	MW (SD) 58,9 (10,8)	60 (60)/ 40 (40)	100 (100,0)	-	-	-	-	-	MW (SD) 6,2 (0,7)	nb	Nein	Nein
Nelson 2012 PR48	72	MW (SD) 46,1 (10,6)	24 (33)/ 48 (67)	43 (60)	29 (40)	-	-	-	-	MW (SD) 6,3 (0,6)	F0-2: 59 (86) F3-4: 10 (14)	Nein	Nein
Poordad 2010 PR48	70	MW (SD) 49,7 (8,3)	22 (31,4)/ 48 (68,6)	70 (100,0)	-	-	-	-	-	>400.000: 81,4%	nb	Nein	Nein

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m n (%)	HCV-Genotyp n (%)						HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml)	Metavir Score n (%)	Vorbe- handelt	HIV-Ko- infektion
				1a	1b	2	3	4	unb. /sonst				
Rodriguez-Torres 2012													
PR48 (RBV fest dosiert)	135	MW (SD) 45,2 (8,4)	29 (21)/ 106 (79)	107 (79)	28 (21)					MW (SD) 6,4 (0,8)	nb	Nein	Ja
PR48 (RBV gewichtsabhängig dosiert)	275	MW (SD) 45,5 (8,2)	51 (19)/ 224 (81)	215 (78)	56 (20)			4 (1)		MW (SD) 6,5 (0,9)	nb	Nein	Ja
Rossignol 2009 PR48	40	MW (SD) 40 (10)	4 (10)/ 36 (90)	-	-	-	-	40 (100, 0)	-	MW (SD) 5,6 (0,5)	nb	Nein	Nein
Sjogren 2007 PR48	29	MW (Range): 46 (23- 55)	10 (34,5)/ 19 (65,5)	29 (100,0)	-	-	-	-	-	>850.000: 22 (76)	nb	nb	Nein
Yu 2008													
PR24	100	MW (SD) 49,7 (11,6)	43 (43)/ 57 (57)	100 (100,0)	-	-	-	-	-	MW (SD) 5,43 (1,0)	F 0–2: 75 (75) F 3–4: 25 (25)	Nein	Nein
PR48	100	MW (SD) 49,1 (12)	42 (42)/ 58 (58)	100 (100,0)	-	-	-	-	-	MW (SD) 5,66 (0,95)	F 0–2: 81 (81) F 3–4: 19 (19)	Nein	Nein
Zeuzem 2010 PR48	441	MW (SD) 45,8 (11,0)	190 (43,1)/ 251 (56,9)	236 (53,5)	204 (46,3)	-	-	-	-	MW (SD) 6,0 (0,7)	F3-4: 44/ 437 (10,1)	Nein	Nein

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m n (%)	HCV-Genotyp n (%)					HCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/ml)	Metavir Score n (%)	Vorbe- handelt	HIV-Ko- infektion	
				1a	1b	2	3	4					unb. /sonst
Roberts 2009 PR48	438	MW (SD) 43,3 (9,2)	153 (34,9)/ 285 (65,1)	135 (31)	133 (30)				GT1a/b : 33 (8) GT1: 135 (31)	≥800.000: 298 (67)	F0: 25 (6) F1: 104 (24) F2: 113 (26) F3: 51 (12) F4: 16 (4) Fehlend: 129 (29)	Nein	Nein
<p>Wenn keine Angaben zu der Anzahl Patienten gemacht wurde, wurde der Anteil berechnet und gerundet.</p> <p>BOC: Boceprevir; GT: HCV-Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IFN: Interferon; m: männlich; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; PR: pegyliertes Interferon und Ribairin; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; TVR: Telaprevir; w: weiblich.</p>													

Die Studiendesigns der einzelnen Studien, die zusätzlich zu denen im MAIC verwendet wurden, werden im Folgenden beschrieben.

### ***Hezode 2009***

Die Studie ist eine randomisierte, partiell doppelblinde und Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion und nachweisbarer HCV-RNA. Die Patienten wurden stratifiziert nach selbstberichteter Rasse (schwarz vs. nicht-schwarz) und Baseline Gewicht (>75 kg vs. ≤75 kg) im Verhältnis 1:1:1:1 auf eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert. In der T12PR24-Gruppe erhielten die Patienten 12 Wochen TVR/PEG-IFNa/RBV, gefolgt von weiteren 12 Wochen PEG-IFNa/RBV. In der T12PR12-Gruppe erhielten die Patienten 12 Wochen TVR/PEG-IFNa/RBV. In der T12P12-Gruppe erhielten die Patienten für 12 Wochen TVR/PEG-IFNa ohne RBV und in Gruppe PR48 erhielten die Patienten für 12 Wochen Placebo/PEG-IFNa/RBV gefolgt von 36 weiteren Wochen PEG-IFNa/RBV. Dabei war die Behandlung in den Gruppen PR48, T12PR12 und T12PR24 bis Woche 10 doppelblind. Die Patienten in den TVR-Gruppen mussten an der letzten Visite vor dem geplanten Ende der Behandlung eine nicht-nachweisbare HCV-RNA haben um die geplanten Behandlungsdauern einzuhalten, andernfalls wurden sie einer Behandlung mit PEG-IFNa/RBV bis Woche 48 zugewiesen.

Am ersten Behandlungstag erhielten die Patienten 1.250 mg TVR und anschließend wurde TVR in einer Dosierung von 750 mg alle 8 Stunden gegeben. PEG-IFNa-2a wurde in einer Dosierung von 180 µg per subkutaner Injektion einmal wöchentlich verabreicht und RBV wurde in einer Dosierung von 1.000 mg (Patienten <75 kg) bzw. 1.200 mg (Patienten ≥75 kg) pro Tag gegeben.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der COBAS TaqMan HCV assay, version 1.0 (Roche Molecular Systems) mit einer Grenze der Quantifizierbarkeit von 30 IU/ml und einer Nachweisgrenze von 10 IU/ml verwendet.

### ***McHutchison 2009a***

Die Studie ist eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit chronischer HCV-Infektion mit Genotyp 1. Die Patienten wurden stratifiziert nach selbstberichteter Rasse (schwarz vs. nicht-schwarz) und Baseline Gewicht (>75 kg vs. ≤75 kg) auf einen von vier Behandlungsgruppen randomisiert. In der T12PR24-Gruppe erhielten die Patienten 12 Wochen TVR/PEG-IFNa/RBV, gefolgt von weiteren 12 Wochen PEG-IFNa/RBV. In der T12PR48-Gruppe erhielten die Patienten 12 Wochen TVR/PEG-IFNa/RBV, gefolgt von 36 Wochen PEG-IFNa/RBV. In der T12PR12-Gruppe erhielten die Patienten für 12 Wochen TVR/PEG-IFNa/RBV und in der PR48-Gruppe erhielten die Patienten für 12 Wochen Placebo/PEG-IFNa/RBV gefolgt von 36 weiteren Wochen PEG-IFNa/RBV. Die ersten 80 Patienten wurden 1:1:1:1 in Blöcken der Länge 4 auf die vier Gruppen randomisiert. Die verbleibenden 180 Patienten sollten im Verhältnis 1:1:1 in Blöcken der Länge 3 auf die Gruppen T12PR24, T12PR48 und PR48 randomisiert werden. Die Patienten in den Gruppen T12PR24 und T12PR12 mussten zu Woche 4 eine nicht-

nachweisbare HCV-RNA haben um die geplanten Behandlungsdauern einzuhalten. Bei nachweisbarer HCV-RNA zu jeglichem Zeitpunkt zwischen Woche 4 und 20 (für T12PR24) bzw. 4 und 10 (für T12PR12) wurden sie vorzeitig einer Behandlung mit PEG-IFNa/RBV bis Woche 48 zugewiesen.

Am ersten Behandlungstag erhielten die Patienten 1.250 mg TVR und anschließend wurde TVR in einer Dosierung von 750 mg alle 8 Stunden gegeben. PEG-IFNa-2a wurde in einer Dosierung von 180 µg per subkutaner Injektion einmal wöchentlich verabreicht und RBV wurde in einer Dosierung von 1.000 mg (Patienten <75 kg) bzw. 1.200 mg (Patienten ≥75 kg) pro Tag gegeben.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der COBAS TaqMan HCV assay, version 1.0 (Roche Molecular Systems) mit einer Grenze der Quantifizierbarkeit von 30 IU/ml und einer Nachweisgrenze von 10 IU/ml verwendet.

### ***Kwo 2010***

Die Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von BOC, welches zusätzlich zu einem PEG-IFN/RBV-Regime, bei Therapie-naiven Patienten im Alter von 18-60 Jahren mit chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1) verabreicht wurde. Die Studie war multizentrisch, offen und wurde in zwei Phasen unterteilt: In der ersten Phase wurden die Patienten randomisiert in 5 Gruppen unterteilt (1:1:1:1:1), die zusätzlich nach Rasse und Leberzirrhosen-Status stratifiziert wurden. Davon diente eine Gruppe als Kontrolle, in welcher die Patienten mit PEG-IFNa/RBV für 48 Wochen behandelt wurden (PR48). Zwei weitere Gruppen bekamen erstmals für 4 Wochen PEG-IFNa/RBV als Lead-in und anschließend BOC/PEG-IFN/RBV (PRB) für weitere 24 (PR4/PRB24) oder 44 (PR4/PRB48) Wochen. Die letzten beiden Gruppen bekamen BOC/PEG-IFN/RBV für entweder 28 (PRB28) oder 48 (PRB48) Wochen. In der zweiten Phase wurden die Patienten ohne Stratifizierung im Verhältnis 1:4 randomisiert auf zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe diente wiederum als Kontrolle und wurde für 48 Wochen mit PEG-IFNa/RBV (PRB28) behandelt. In der letzten Gruppe wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von niedrig dosiertem RBV in Kombination mit PEG-IFN und BOC über 48 Wochen untersucht (low-dose PRB48). PEG-IFNa-2b wurde dabei in einer Dosierung von 1,5 µg/kg einmal wöchentlich subkutan verabreicht. RBV wurde gewichtsabhängig in einer Dosierung von 800-1.400 mg täglich gegeben und BOC wurde dreimal täglich in einer Dosis von 800 mg verabreicht. Niedrig dosiertes RBV wurde in einer Dosierung von 400-1.000 mg gegeben.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der Roche Cobas TaqMan (mit Nachweisgrenze 15 IU/ml) verwendet.

### ***Marcellin 2011***

Die Studie untersuchte die Sicherheit, Wirksamkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von TVR, welches täglich entweder alle 8 oder 12 Stunden in Kombination mit PEG-IFNa-2a oder -2b und RBV an Therapie-naive Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion und HCV-RNA ≥10.000 IU/ml verabreicht wurde. Die Studie war offen und multizentrisch,

die Patienten, alle im Alter zwischen 18 und 65 Jahren, wurden in 4 Gruppen randomisiert und anhand des HCV-Subtyps (1a oder 1b) und der HCV-RNA-Konzentration ( $<800.000$  oder  $\geq 800.000$  IU/ml) stratifiziert. Gruppe 1 wurde 12 Wochen mit TVR (alle 8 Stunden)/PEG-IFNa-2a/RBV behandelt, gefolgt von einer 12 oder 36-wöchigen Behandlung mit PEG-IFNa-2a/RBV. Gruppe 2 wurde 12 Wochen mit TVR (alle 8 Stunden)/PEG-IFNa-2b/RBV behandelt, gefolgt von einer 12 oder 36-wöchigen Behandlung mit PEG-IFNa-2b/RBV. Gruppe 3 wurde 12 Wochen mit TVR (alle 12 Stunden)/PEG-IFNa-2a/RBV behandelt, gefolgt von einer 12 oder 36-wöchigen Behandlung mit PEG-IFNa-2a/RBV. Gruppe 4 wurde 12 Wochen mit TVR (alle 12 Stunden)/PEG-IFNa-2b/RBV behandelt, gefolgt von einer 12 oder 36-wöchigen Behandlung mit PEG-IFNa-2b/RBV. Patienten mit nicht-nachweisbarer HCV-RNA zwischen Woche 4 und 20 wurden 12 Wochen mit PEG-IFNa weiterbehandelt, andernfalls wurden sie 36 Wochen mit PEG-IFNa/RBV weiterbehandelt. Die Dosierung von TVR lag bei 750 mg alle 8 oder 12 Stunden, PEG-IFNa-2a wurde in einer Dosis von 180 µg einmal wöchentlich subkutan verabreicht, wobei PEG-IFNa-2b in einer Dosis von 1,5 µg/kg einmal wöchentlich subkutan verabreicht wurde. RBV wurde je nach Art des PEG-IFNa in einer Dosis von 1.000-1.200 mg/tag (PEG-IFNa-2a) bzw. 800-1.200 mg/Tag (PEG-IFNa-2b) gegeben.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der COBAS TaqMan HCV assay, version 2.0 (Roche Molecular Systems Inc, Branchburg, NJ) verwendet. Dieser Test hat eine lineare dynamische Range von 25 IU/ml bis  $3,91 \times 10^8$  IU/ml

### ***Kumada 2012***

Die Studie diente der Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkstoffkombination von TVR mit PEG-IFNa und RBV bei Therapie-naiven Patienten mit chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1) im Alter von 20 bis 65 Jahren, die zu Baseline eine HCV-RNA  $\geq 5,0$   $\log_{10}$  IU/ml aufwiesen. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf zwei Gruppen randomisiert, wobei nach Alter und Geschlecht stratifiziert wurde. Die Patienten in Gruppe A erhielten 12 Wochen TVR/PEG-IFN/RBV, gefolgt von 12 Wochen PEG-IFNa/RBV. TVR wurde 3 Mal am Tag (alle 8 Stunden) nach den Mahlzeiten verabreicht, 1,5µg/kg PEG-IFNa-2b wurde einmal die Woche subkutan injiziert und 200-600mg RBV wurde jeweils nach dem Frühstück und Abendessen oral verabreicht. Die Patienten der Gruppe B erhielten 48 Wochen lang PEG-IFNa/RBV, wobei die gleiche Dosierung wie bei Gruppe A vorgenommen wurde.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der COBAS TaqMan HCV test (Roche Diagnostics, Tokyo, Japan) verwendet. Die lineare dynamische Spannbreite lag bei 1,2–7,8  $\log_{10}$  IU/ml.

### ***Nimer 2012***

Die Studie Nimer 2012 ist eine randomisierte Studie, welche die zusätzliche Gabe von Vitamin D zu bestehendem antiviralem Behandlungsregime, bestehend aus PEG-IFNa/RBV, bei 18-65 Jahre alten Therapie-naiven Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 2- oder 3-Infektion untersucht. Dabei wurden die Patienten auf entweder eine 24-wöchige Behandlung

mit PEG-IFNa/RBV oder auf PEG-IFNa/RBV+Vitamin D für ebenfalls 24 Wochen randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach ethnischer Zugehörigkeit (Russisch/Jüdisch/Arabisch). Die Dosierungen betragen 180 µg PEG-IFNa-2a, 800 mg/Tag Ribavirin und 10 Tropfen/Tag Vitamidyne D.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der COBAS Taq Man HCV assay, version 1.0 (Roche Molecular Systems, Israel) verwendet. Die Grenze der Quantifizierbarkeit lag bei 50 IU/ml und die Nachweisgrenze bei 10 IU/ml.

### ***Pianko 2012***

Die Studie Pianko 2012 ist eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene Phase-II-Studie, die untersuchte, ob geringere Dosen von Albinterferon (alb-IFN) und seltenere Injektionen zu einer besseren Verträglichkeit und einer besseren Annehmbarkeit der Therapie gegenüber der Standardtherapie mit PEG-IFNa führen. Dazu wurden erwachsene Therapie-naive Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 2- oder 3-Infektion im Verhältnis 3:4:4:4 auf eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert. Diese waren 180 µg PEG-IFNa-2a einmal wöchentlich oder 900, 1.200 oder 1.500 µg alb-IFN alle vier Wochen. Jede Behandlungsgruppe nahm zusätzlich 800 mg/Tag RBV ein. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach HCV-Genotyp (2 oder 3) und Serum HCV-RNA Level vor Behandlung ( $\leq$  oder  $>800.000$  IU/ml) und in Blöcken der Länge 15 durchgeführt.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der CE-marked COBAS<sup>®</sup> AmpliPrep/COBAS TaqMan<sup>®</sup> HCV test; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland verwendet. Die Nachweisgrenze lag dabei bei 10 IU/ml.

### ***Schaefer 2012***

Die Studie Pianko 2012 ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die untersuchte, ob eine präventive Behandlung mit Escitalopram die Inzidenz oder Schwere von PEG-IFNa-assoziierten Depressionen bei Therapie-naiven Patienten mit chronischer HCV-Infektion ohne Vorgeschichte psychiatrischer Erkrankungen reduzieren kann. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion aller Genotypen und HCV-RNA  $\geq 1.000$  IU/ml. 12 Wochen vor dem Start der Antidepressiva-Therapie wurden die Patienten hinsichtlich spontan auftretender Symptome einer Depression überwacht. Anschließend wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf 10 mg/Tag Escitalopram oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung wurde in Blöcken durchgeführt und es wurde stratifiziert nach Alter, Geschlecht und HCV-Genotyp. Zwei Wochen nach Beginn der Antidepressiva-Therapie starteten alle Patienten eine Behandlung mit PEG-IFNa/RBV. Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4 erhielten 180 µg PEG-IFNa-2a einmal wöchentlich und 1.000 mg/Tag ( $<75$  kg Körpergewicht) bzw. 1.200 mg/Tag ( $\geq 75$  kg Körpergewicht) RBV für 48 Wochen. Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 erhielten 180 µg PEG-IFNa einmal wöchentlich und 800 mg/Tag RBV für 24 Wochen. Die Antidepressiva-Therapie wurde mit der antiviralen Therapie gestoppt.

Primärer Endpunkt war die Inzidenz von Depressionen, definiert als Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS) Score über 13. Die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up war ein sekundärer Endpunkt. Zur Messung der HCV-RNA wurde der High Pure System COBAS TaqMan HCV Monitor Test (Roche) verwendet.

### ***Manns 2011***

Die Studie Manns 2011 ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-II-Studie, die untersuchte, ob geringere Dosen oder eine kürzere Behandlungsdauer mit PEG-IFNa in Kombination mit RBV einen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie haben. Eingeschlossen wurden Therapie-naive erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 2- oder 3-Infektion und nachweisbarer HCV-RNA. Diese wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 auf einen von drei Gruppen randomisiert. In Gruppe A erhielten die Patienten für 24 Wochen PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woche plus 800 mg (<65 kg Körpergewicht), 1.000 mg (65-85 kg Körpergewicht) oder 1.200 mg (>85 kg Körpergewicht) RBV. In Gruppe B erhielten die Patienten das gleiche Therapieregime, allerdings mit reduzierter Dosis des PEG-IFNa-2b (1,0 µg/kg/Woche). In Gruppe C erhielten die Patienten das gleiche Regime wie in Gruppe A; dies allerdings nur für 16 Wochen, statt 24 Wochen.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur quantitativen Messung der HCV-RNA wurden Tests mit Nachweisgrenze  $\geq 600$  IU/ml verwendet. Qualitative Tests besaßen dabei eine Nachweisgrenze von 10-640 IU/ml.

### ***Langlet 2009***

Die multizentrische, prospektive, randomisierte Open-Label Phase-IV-Studie untersuchte innerhalb von Belgien die Wirksamkeit und Sicherheit von PEG-IFNa/RBV und Amantadine. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach HCV-Genotyp (1 vs. 2/3 vs. 4/5/6), Leberzirrhosen-Status und Vorbehandlungsstatus (naiv vs. Relapse). Erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion und HCV-RNA  $\geq 600$  IU/ml wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Die Kontrollgruppe erhielt 180 µg/Woche PEG-IFNa-2a und 1.000-1.200 mg/Tag RBV. Innerhalb der anderen Gruppe wurde den Patienten 180 µg/Woche PEG-IFNa-2a und 1.000-1.200 mg/Tag RBV sowie 200 mg/Tag Amantadine verabreicht. Die Behandlungsdauer für HCV-Genotyp 1, 4, 5 und 6 war 48 Wochen und 24 Wochen für HCV-Genotyp 2/3.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up (nach 24 wöchiger bzw. 48 wöchiger Behandlung). Zur Messung der HCV-RNA wurde der AMPLICOR HCV Test v2.0 verwendet, der eine Nachweisgrenze von 50 IU/ml aufweist.

### ***Ferenci 2008***

Die Studie Ferenci 2008 ist eine prospektive, multizentrische und randomisierte Studie und untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von PEG-IFNa/RBV. Therapie-naive Patienten im Alter von 18-65 Jahren mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 und einer HCV-RNA-Konzentration  $> 600$  IU/ml wurden im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte in Blöcken und wurde nach

HCV-Genotyp (2 vs. 3) und Viruslast ( $\leq 2 \cdot 10^6$  Kopien/ml vs.  $> 2 \cdot 10^6$  Kopien/ml) stratifiziert. Beide Behandlungsgruppen erhielten 180 µg PEG-IFNa-2a wöchentlich sowie 800 mg/Tag RBV in Gruppe A und 400 mg/Tag RBV in Gruppe B.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der Cobas Amplicor HCV Test v.2.0 verwendet, der eine Nachweisgrenze von 50 IU/ml aufweist.

### ***Shiffman 2007***

Die Studie Shiffman 2007 ist eine randomisierte, multizentrische, multinationale und doppelblinde Nicht-Unterlegenheitsstudie, welche untersuchte ob mit einer 16-wöchigen Behandlung mit PEG-IFNa/RBV ein vergleichbarer Behandlungserfolg wie mit einer 24 wöchigen PEG-IFNa/RBV-Therapie erreicht werden kann. Hierfür wurden erwachsene Therapie-naive Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 und HCV-RNA  $> 600$  IU/ml im Verhältnis 1:1 randomisiert, die Randomisierung erfolgt in 4er Blöcken und es wurde stratifiziert nach HCV-Genotyp und Herkunftsland. Die Patienten erhielten eine 16- bzw. 24-wöchige Behandlung mit PEG-IFNa-2a 180 µg wöchentlich sowie 800 mg RBV täglich.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der Cobas Amplicor HCV Test, version 2.0 verwendet, der eine Nachweisgrenze von 50 IU/ml aufweist.

### ***Meyer-Wyss 2006***

Die multizentrische und randomisierte Open-Label Studie untersuchte innerhalb der Schweiz die Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit von PEG-IFNa/RBV, es wurden zwei unterschiedliche Dosen miteinander verglichen. Therapie-naive Patienten im Alter von 18-65 Jahren mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1-4 und nachweisbarer HCV-RNA wurden im Verhältnis von 1:1 und mit Blocklänge 10 randomisiert und erhielten 48 Wochen lang jeweils 1,5 µg/kg bzw. 1,0 µg/kg PEG-IFNa-2b wöchentlich sowie 800 mg RBV täglich.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der Amplicor® HCV Monitor™, Roche Diagnostics (Schweiz) AG verwendet, der eine Nachweisgrenze von 600 Kopien/ml aufweist.

### ***Lagging 2008***

Die Studie Lagging 2008 ist eine multizentrische, nordeuropäische, randomisierte, Open-Label Phase-III-Studie welche die Wirksamkeit einer 12 bzw. 24 wöchigen Behandlung mit PEG-IFNa-2a (180 µg/Woche)/RBV (800 mg/Tag) verglich. Dafür wurden Therapie-naive erwachsene HCV-Genotyp 2/3-infizierte Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration von  $> 600$  IU/ml randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Alter, HCV-Genotyp und dem Vorhandensein einer Leberzirrhose (beurteilt durch vorherige Leberbiopsie).

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 12 und 24. Zur Messung der HCV-RNA wurde der Cobas AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV test (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ) verwendet, der eine Nachweisgrenze von 15 IU/ml aufweist.

**Jacobson 2007**

Die multizentrische, prospektive, randomisierte, Open-Label U.S. Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von PEG-IFNa/RBV. Therapie-naive Patienten im Alter von 18-70 Jahren und nachweisbarer HCV-RNA wurden im Verhältnis von 1:1 randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach dem HCV-Genotyp (2/3 vs. 1, 4, 5 oder 6) sowie dem METAVIR Score (F0-F2 vs. F3-F4) und in Blöcken der Länge 10 durchgeführt. Beide Behandlungsgruppen erhielten 1,5 µg/kg PEG-IFNa-2b wöchentlich, eine Gruppe erhielt 800 mg RBV täglich, die zweite Gruppe erhielt die RBV Dosis gewichtsabhängig (800 mg für Patienten <65 kg, 1.000 mg für Patienten mit 65-85 kg, 1.200 mg bei 86-105 kg und 1.400 mg für Patienten mit >105 kg und <125 kg).

Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen und die primären Endpunkte waren die SVR-Rate zu Woche 24 und 48 sowie zu Woche 24 des Follow Up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der TaqMan; Applied Biosystems, Foster City, CA verwendet, der eine Nachweisgrenze von 125 IU/ml aufweist.

**Hadziyannis 2004**

Die Studie Hadziyannis 2004 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte und doppelblinde Phase-III-Studie mit 2\*2 faktoriellem Design, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von PEG-IFNa/RBV untersuchte. Die Randomisierung erfolgte in Blöcken und stratifiziert nach geographischen Regionen, wobei zusätzlich in jeder Region nach HCV-Genotyp (1 vs. nicht 1) und der Viruslast ( $\leq 2 \cdot 10^6$  Kopien/ml vs.  $> 2 \cdot 10^6$  Kopien/ml) stratifiziert wurde. In jedem Stratum wurden erwachsene Therapie-naive Patienten, die zu Baseline eine HCV-RNA  $> 2.000$  Kopien/ml aufweisen mussten, einer der 4 Gruppen zugeteilt. Im Original-Protokoll wurden Patienten mit HCV-Genotyp 1 und niedriger Viruslast und Patienten anderer HCV-Genotypen im Verhältnis 1:2:1:2 zugeteilt. Nach einem Amendment wurden die weiteren Patienten dieses Stratums im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert. Patienten mit HCV-Genotyp 1 und hoher Viruslast wurden ursprünglich im Verhältnis 1:1:3:3 auf die Gruppen randomisiert. Nach dem Amendment wurden weitere Patienten dieses Stratums im Verhältnis 1:1:5:5 randomisiert. Alle Patienten erhielten PEG-IFNa-2a 180 µg einmal wöchentlich, zwei Gruppen erhielten zusätzlich 800 mg RBV täglich (in Gruppe 24-LD für 24 Wochen, in Gruppe 48-LD für 48 Wochen), während die anderen beiden Gruppen eine gewichtsabhängige Dosis RBV erhielten (1.000 oder 1.200 mg täglich; in Gruppe 24-SD für 24 Wochen, in Gruppe 48-SD für 48 Wochen).

Die primären Endpunkte waren die SVR-Rate am Ende der Behandlung (Woche 12 und Woche 24) sowie die SVR-Raten zu Woche 12 und 24 des Follow Up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der Cobas Amplicor HCV Test, version 2.0 verwendet, der eine Nachweisgrenze von 50 IU/ml aufweist.

**Rumi 2010**

Die monozentrische, randomisierte Open-Label Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von PEG-IFNa-2a/RBV und PEG-IFNa-2b/RBV. Die Randomisierung Therapie-naiver Patienten im Alter von 18-70 Jahren erfolgte im Verhältnis von 1:1 und wurde nach

dem HCV-Genotyp stratifiziert. Die Behandlungsdauer für HCV-Genotyp 1 und 4 betrug 48 Wochen. Die Patienten in einer Behandlungsgruppe erhielten 1,5 µg/kg PEG-IFNa-2b wöchentlich sowie 800-1.200 mg RBV täglich (800 mg für <65 kg, 1.000 mg für 65-85 kg, 1.200 mg für ≥85 kg). Innerhalb der anderen Behandlungsgruppe erhielten die Patienten 180 µg/Woche PEG-IFNa-2a sowie 800-1.200 mg RBV täglich (1.000 mg für <75 kg, 1.200 mg für ≥75 kg). Für HCV-Genotyp 2/3 betrug die Behandlungsdauer der Patienten 24 Wochen und sie erhielten entweder 1,5 µg/kg PEG-IFNa-2b wöchentlich sowie 800-1.200 mg RBV täglich (800 mg für <65 kg, 1.000 mg für 65-85 kg, 1.200 mg für ≥85 kg) oder 180 µg/Woche PEG-IFNa-2a sowie 800 mg RBV täglich.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der COBAS AmpliCor HCV test version 2.0, Roche Diagnostics verwendet, der eine Nachweisgrenze von 50 IU/ml aufweist.

### ***Nelson 2010***

Die Studie Nelson 2010 ist eine internationale, multizentrische randomisierte Open-Label Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von PEG-IFNa/RBV und alb-IFN/RBV untersucht. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Genotypen 2- und 3-Infektion. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis von 1:1:1 mit der Blocklänge 3 und stratifiziert nach HCV-Genotyp (2 vs. 3) und Viruslast (≥800.000 IU/ml oder <800.000 IU/ml). Patienten der ersten Behandlungsgruppe erhielten 180 µg/Woche PEG-IFNa-2a. Innerhalb der zweiten Behandlungsgruppe erhielten die Patienten 900 µg alb-IFN jede zweite Woche und in der dritten Gruppe erhielten die Patienten 1.200 µg alb-IFN jede zweite Woche. Alle Patienten nahmen zusätzlich 800 mg/Tag RBV ein.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der COBAS Ampliprep/COBAS TaqMan HCV Test, F. Hoffmann-La Roche Ltd verwendet, der eine Quantifizierbarkeitsgrenze von 43 IU/ml und eine Nachweisgrenze von 15 IU/ml aufweist.

### ***Ascione 2010***

Die monozentrische, randomisierte Open-Label Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von PEG-IFNa-2a/RBV und PEG-IFNa-2b/RBV. Die Therapie-naiven erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyps 1- bis 4-Infektion und nachweisbarer HCV-RNA wurden in zwei Gruppen randomisiert. Patienten der Gruppe A erhielten PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche, Patienten der Gruppe B erhielten PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg wöchentlich und beide Gruppen erhielten eine gewichtsabhängige Dosis RBV (1.000 mg/Tag für Patienten mit <75 kg; 1.200 mg /Tag für Patienten mit ≥75 kg). Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen für Patienten mit HCV-Genotyp 2/3 und 48 Wochen für HCV-Genotyp 1/4-infizierte Patienten.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der Cobas AmpliCor HCV Test v2.0, Roche Diagnostics (Hoffmann-LaRoche, Basel, Switzerland) verwendet, der eine Nachweisgrenze von 50 IU/ml aufweist.

***Mangia 2010***

Die Studie Mangia 2010 ist eine randomisierte, kontrollierte Studie, die den Nutzen einer individualisierten Behandlung mit PEG-IFNa/RBV bei Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 3-Infektion untersuchte. Eingeschlossen wurden Therapie-naive erwachsene Patienten. Diese wurden in einem Verhältnis von 1:1 auf einen von zwei Gruppen randomisiert. In einer Gruppe erhielten die Patienten für 24 Wochen PEG-IFNa/RBV, während die Patienten in anderen Gruppen je nach Response zu Woche 4 entweder 12 Wochen oder 36 Wochen mit PEG-IFNa/RBV behandelt wurden. Die Dosierungen lagen bei 1,5 µg/kg/Woche PEG-IFNa-2b plus 1.000 mg (<75 kg Körpergewicht) bzw. 1.200 mg (≥75 kg Körpergewicht) RBV.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der HCV-RNA assessment by TaqMan<sup>®</sup> 1.0 assay, Roche Diagnostics verwendet, der eine Quantifizierbarkeitsgrenze von 30 IU/ml und eine Nachweisgrenze von 10 IU/ml aufweist.

***Marcellin 2010***

Die Studie Marcellin 2010 ist eine randomisierte, doppelblinde, international multizentrische Parallelgruppenstudie der Phase III. Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Viramidin gegenüber RBV zur Behandlung einer chronischen HCV-Infektion. Eingeschlossen wurden Therapie-naive erwachsene Patienten mit einer kompensierten Lebererkrankung durch eine chronischer HCV-Infektion und einer HCV-RNA-Konzentration von >2.000 Kopien/ml. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp (2/3 vs. nicht-2/3), HCV-RNA-Level (≤2.000.000 Kopien/ml vs. >2.000.000 Kopien/ml) sowie Körpergewicht (≤75 kg vs. >75 kg). Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen VRD mit RBV (600 mg/Tag)/PEG-IFNa-2a (180 µg/Woche) oder RBV (1.000/1.200 mg/Tag)/PEG-IFNa-2a (180 µg/Woche) im Verhältnis 2:1 zugeteilt. Patienten bis 75 kg Körpergewicht erhielten 1.000mg, Patienten über 75 kg 1.200mg RBV pro Tag. Die Behandlungsdauer lag bei 24 bzw. 48 Wochen für HCV-Genotyp 2/3 bzw. nicht-2/3 und es folgte ein jeweils 24-wöchiges Follow-up.

Bezüglich Wirksamkeit war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up primärer Endpunkt. Gemessen wurde diese mit dem NGI SuperQuant assay und einer unteren Nachweisgrenze von 39 IU/ml. Der primäre Sicherheitsendpunkt war der Anteil der Patienten, die einen abnormalen Hämoglobinwert (Konzentration <10g/dl oder Verringerung von ≥2,5g/dl gegenüber Baseline) während der Studie aufwiesen.

***Nevens 2010***

Die Studie Nevens 2010 ist eine in Belgien durchgeführte randomisierte, multizentrische open-label-Studie der Phase III. Studienziel war die Beurteilung der Wirksamkeit von PEG-IFNa-2a gegenüber IFNa-2a (jeweils mit RBV). Eingeschlossen wurden erwachsene Therapie-naive Patienten sowie Relapser mit chronischer HCV-Infektion und HCV-RNA >1.000 IU/ml. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Behandlungsstatus (Therapie-naiv vs. rückfällig bei IFN-Monotherapie vs. rückfällig bei IFN/RBV-Kombinationstherapie),

Vorliegen oder Abwesenheit einer Zirrhose sowie Studienzentrum. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsgruppen zugewiesen. Gruppe A erhielt wöchentliche subkutane PEG-IFNa-2a-Injektionen von 180 µg, Gruppe B erhielt für die ersten 8 Behandlungswochen 3 mal wöchentlich 6 Millionen IU und anschließend 3 Millionen IU IFNa-2a subkutan injiziert. Beide Gruppen erhielten zusätzlich 1.000 mg/Tag (Patienten <75 kg) bzw. 1.200 mg/Tag (Patienten ≥75 kg) RBV oral verabreicht. Die Behandlungsdauer belief sich auf 48 Wochen (für Therapie-naive Patienten des HCV-Genotyps 2/3 24 Wochen). Es folgte ein Follow-up von 24 Wochen.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der Roche Amplicor™ HCV Test, v2.0 (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ) verwendet, der eine Nachweisgrenze von 50 IU/ml aufweist.

### ***Yu 2007***

Die Studie Yu 2007 ist eine in Taiwan an 4 Standorten durchgeführte randomisierte, aktiv kontrollierte open-label-Studie. Studienziel ist die Beantwortung der Frage, ob eine verkürzte Behandlungsdauer von 16 Wochen bei der Behandlung von HCV-Genotyp 2-Infektion mit PEG-IFNa-2a/RBV genügt, um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen wie eine 24-wöchige Standardbehandlung. Eingeschlossen wurden Therapie-naive Patienten zwischen 18-65 Jahren mit chronischer HCV-Genotyp 2-Infektion. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:2 den beiden Behandlungsgruppen (16 vs. 24 Behandlungswochen) randomisiert zugeteilt. Alle Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus subkutan injiziertem PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche und oral verabreichtem RBV 1.000 mg (Patienten ≤75 kg) bzw. 1.200 mg (Patienten >75 kg). Der Behandlungsphase folgte jeweils ein Follow-up von 24 Wochen.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate am Ende der Behandlungsdauer sowie während und zum Ende des Follow-up. Zur Messung der Serum HCV-RNA wurde der Cobas Amplicor Hepatitis C Virus Test, v.2.0 (Roche Diagnostics; Branchburg, NJ) verwendet, der eine Nachweisgrenze von 50 IU/ml aufweist.

### ***Abergel 2006***

Die Studie Abergel 2006 ist eine in Frankreich durchgeführte, randomisierte und kontrollierte multizentrische Studie. Ziel war der Vergleich zweier unterschiedlicher Dosen PEG-IFNa-2b in Kombination mit RBV bei der Behandlung chronischer HCV-Infektionen mit schwerer Fibrose. Eingeschlossen wurden Therapie-naive Patienten zwischen 18 und 75 Jahren, positivem Serum HCV-RNA Polymerase Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR)-Test sowie schwerer Leberfibrose (METAVIR-Score F3 oder F4). Die Patienten wurden randomisiert in einem Verhältnis von 1:1 den beiden Behandlungsgruppen (0,75 µg/kg/Woche bzw. 1,5 µg/kg/Woche PEG-IFNa-2b jeweils in Kombination mit RBV 800 mg/Tag) zugewiesen. Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen, darauf folgte ein 24-wöchiges Follow-up.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der Serum HCV-RNA wurde der Amplicor-Test (Roche Diagnostic Systems, France) mit einer unteren Nachweisgrenze von 50 IU/ml verwendet.

### ***Fried 2002***

Die Studie Fried 2002 ist eine international multizentrische, randomisierte und kontrollierte doppelblinde Studie. Ziel war die Beantwortung der Frage, ob eine Kombinationstherapie von PEG-IFNa-2a/RBV bei Behandlung einer chronischen HCV-Infektion wirksamer ist als eine Behandlung mit IFNa-2b/RBV oder mit PEG-IFNa-2a allein. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer HCV-RNA  $\geq 2.000$  Kopien/ml, die noch keine Behandlung mit IFN erhalten hatten. Die Randomisierung erfolgte in Blöcken der Länge 5 stratifiziert nach Studienland und HCV-Genotyp (1 vs. nicht-1). In einem Verhältnis von 2:1:2 wurden die Patienten den Behandlungsgruppen zugewiesen. Patienten in den Gruppen A und B erhielten wöchentliche Injektionen von PEG-IFNa-2a 180 µg jeweils in Kombination mit RBV bzw. Placebo. Patienten in Gruppe C erhielten eine Kombination von dreimal wöchentlich injizierten 3 Millionen Einheiten IFNa-2b zusammen mit RBV. In den Gruppen A und C wurde RBV oral mit einer Dosis von 1.000 mg/Tag für Patienten  $\leq 75$  kg und 1.200 mg/Tag für Patienten  $> 75$  kg verabreicht. Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen, darauf folgte ein 24-wöchiges Follow-up.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zum Ende (Abwesenheit messbarer HCV-RNA zu Woche 20 oder später) des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der Cobas Amplicor HCV Test, Version 2.0 mit einer unteren Nachweisgrenze von 50 IU/ml verwendet.

### ***Manns 2001***

Die Studie Manns 2001 ist eine randomisierte, international multizentrisch durchgeführte open-label-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von PEG-IFNa-2b gegenüber IFNa-2b (jeweils in Kombination mit RBV) bei der Behandlung chronischer HCV-Infektionen untersucht. Eingeschlossen wurden Therapie-naive Erwachsene, bei denen Serum HCV-RNA mithilfe eines PCR-Tests nachgewiesen werden konnte. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp (1 vs. nicht-1) sowie Vorliegen vs. Nichtvorliegen einer Zirrhose. Sie wurde innerhalb der verschiedenen Länder balanciert in Blöcken der Länge 3 durchgeführt. Patienten wurden den drei Behandlungsgruppen in einem Verhältnis von 1:1:1 zugeteilt. Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen, darauf folgte ein 24-wöchiges Follow-up. Patienten der Gruppe A erhielten subkutan injiziertes PEG-IFNa-2b (1,5 µg/kg/Woche)/RBV (800 mg/Tag) über die gesamte Behandlungsdauer. Patienten in Gruppe B erhielten in den ersten 4 Wochen PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woche, in den weiteren 44 Wochen PEG-IFNa-2b 0,5 µg/kg/Woche subkutan und parallel über die gesamten 48 Wochen RBV 1.000 mg/Tag (Patienten  $< 75$  kg) bzw. 1.200 mg/Tag ( $\geq 75$  kg). In Gruppe C erhielten Patienten eine Kombination von dreimal wöchentlich subkutan injizierten 3 Millionen Einheiten IFNa-2b zusammen mit RBV 1.000 mg/Tag ( $< 75$  kg) bzw. 1.200 mg/Tag ( $\geq 75$  kg) über die gesamte Behandlungsdauer. In allen Gruppen wurde RBV täglich in zwei Dosen oral verabreicht.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung der Serum HCV-RNA erfolgte mithilfe eines quantitativen PCR-Tests des National Genetics Institutes (Los Angeles, CA, USA) mit einer unteren Nachweisgrenze von 100 Kopien/ml.

### ***Crespo 2007***

Die Studie Crespo 2007 ist eine monozentrische, randomisierte open-label-Studie, die Wirksamkeit und Sicherheit von PEG-IFNa-2b/RBV gegenüber IFNa-2b/RBV bei der Behandlung von HIV-positiven Patienten mit chronischer HCV-Infektion untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit HIV-HCV-Koinfektion zwischen 18 und 60 Jahren, die eine Serum HCV-RNA >1.000 IU/ml und eine HIV-RNA <80 Kopien/ml aufweisen und zuvor noch nicht mit IFN behandelt worden waren. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp (1/4 vs. 2/3) und Geschlecht. In einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 wurden die Patienten den Behandlungsgruppen PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg einmal wöchentlich vs. IFNa-2b 3 Millionen Einheiten dreimal wöchentlich subkutan injiziert zugeteilt. In beiden Behandlungsgruppen wurde zusätzlich RBV 400 mg zweimal täglich oral verabreicht. Die Behandlungsdauer betrug für Patienten mit HCV-Genotyp 2/3 24 Wochen. Patienten mit HCV-Genotyp 1/4, die eine HCV-RNA <100 IU/ml zu Woche 24 aufwiesen, wurden 48 Wochen behandelt, andernfalls wurde die Behandlung zu Woche 24 beendet. Es folgte jeweils eine 24-wöchige Follow-up-Phase.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung erfolgte mit dem PCR-Test Cobas Amplicor HCV v2.0 (Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ, USA) mit einer unteren Nachweisgrenze von 50 IU/ml.

### ***Cargnel 2005***

Die Studie Cargnel 2005 ist eine in Italien durchgeführte, multizentrische und randomisierte open-label-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von PEG-IFNa/RBV gegenüber einer PEG-IFN-Monotherapie bei der Behandlung einer chronischen HCV-Infektion bei HIV-positiven Patienten, die mit einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (highly active antiretroviral therapy, HAART) behandelt werden, untersucht. Ferner wird die prädiktive Aussagekraft des frühen virologischen Ansprechens (early virologic response, EVR) für den Behandlungserfolg (SVR) untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit nachweisbarer HCV-RNA und HIV-RNA <400 Kopien/ml, die zuvor noch kein IFN erhalten hatten und seit mindestens 3 Monaten mit HAART behandelt wurden und dabei bereits positive Ergebnisse erzielt hatten. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsgruppen randomisiert. In Gruppe A erhielten die Patienten eine Dualtherapie aus PEG-IFNa-2a (1,5 µg/kg/Woche subkutan injiziert)/RBV (800 mg/Tag zweimal täglich oral eingenommen), in Gruppe B wurde eine Monotherapie von PEG-IFNa-2a 1,5 µg/kg ohne RBV verabreicht. Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen, darauf folgte ein 24-wöchiges Follow-up.

Primärer Endpunkt war das virologische Ansprechen (EVR und SVR). Die Messung der HCV-RNA erfolgte dazu mit dem Cobas Amplicor HCV Monitor v2.0 (Roche Diagnostics, Nutley, NJ, USA) mit einer unteren Nachweisgrenze von 50 IU/ml.

***Carrat 2004***

Die Studie Carrat 2004 ist eine in Frankreich durchgeführte, multizentrische, randomisierte und offene Parallelgruppenstudie der Phase III. Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit PEG-IFNa-2b/RBV im Vergleich zu IFNa-2b/RBV bei Patienten mit HIV-HCV-Koinfektion. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit nachweisbarer Serum HCV-RNA, mindestens leichter Leberfibrose und stabilem Plasma HIV-1 RNA-Level, die zuvor noch nicht mit IFN behandelt worden waren. Die Randomisierung erfolgte in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 balanciert innerhalb der Studienzentren mithilfe von zufällig permutierten Blöcken variabler Länge (2, 4, 6 oder 8). In Gruppe A erhielten Patienten einmal wöchentlich PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg Körpergewicht, in Gruppe B dreimal wöchentlich IFNa-2b 3 Millionen Einheiten subkutan injiziert. Alle Patienten erhielten parallel zweimal täglich RBV 400 mg oral verabreicht. Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen, gefolgt von einem 24-wöchigen Follow-up.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung der Serum HCV-RNA erfolgte mithilfe des PCR-Tests Amplicor 2.0 HCV Monitor (Roche Diagnostics Systems, Basel, Switzerland) mit einer unteren Nachweisgrenze von 50 IU/ml.

***Chung 2004***

Die Studie Chung 2004 ist eine in den Vereinigten Staaten durchgeführte multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studie. Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von PEG-IFNa/RBV im Vergleich zu IFNa/RBV bei der Behandlung von Patienten mit HIV-HCV-Koinfektion. Eingeschlossen wurden Patienten ab 18 Jahren, die eine HCV-RNA >600 IU/ml aufwiesen und zuvor noch nicht mit IFNa behandelt worden sind. Patienten wurden bezüglich ihrer HIV-Behandlung stratifiziert in solche, die weder eine antiretrovirale Therapie (ART) erhalten hatten noch während der Studie beginnen wollten und solche, die sich seit mindestens 12 Wochen in stabiler ART befanden und deren HIV-1 RNA <10.000 Kopien/ml lag. Die Randomisierung erfolgte in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 zu den beiden Behandlungsgruppen. In Gruppe A erhielten Patienten über die gesamte Behandlungsdauer wöchentlich PEG-IFNa-2a 180 µg, in Gruppe B dreimal wöchentlich IFNa-2a 6 Millionen Einheiten für die ersten 12 Wochen, danach 3 Millionen Einheiten jeweils subkutan injiziert. Parallel erhielten alle Patienten RBV 600 mg/Tag für die ersten 4 Wochen, 800 mg/Tag für weitere 4 Wochen und schließlich 1.000 mg/Tag. Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen, es folgte ein 24-wöchiges Follow-up. Bei Patienten, die zu Woche 24 kein virologisches Ansprechen (HCV-RNA <60 IU/ml) aufwiesen und bei denen eine Leberbiopsie keine histologische Reaktion nachweisen konnte, wurde die Behandlung abgebrochen.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung der Serum HCV-RNA erfolgte mithilfe des quantitativen RNA-Tests Roche Cobas Amplicor 2.0 mit einer unteren Nachweisgrenze von 60 IU/ml.

***Abu-Mouch 2011***

Die Studie Abu-Mouch 2011 ist eine randomisierte und prospektive Studie, die an zwei Studienzentren in Israel durchgeführt wurde. Ziel war die Beantwortung der Frage, ob die zusätzliche Vitamin D-Einnahme die SVR-Rate bei antiviraler Therapie von HCV-infizierten Patienten erhöht. Eingeschlossen wurden Therapie-naive Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ethnischer Herkunft. In einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 wurden die Patienten den beiden Behandlungsgruppen zugeteilt. Alle Patienten erhielten eine Kombinationstherapie von PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg Körpergewicht + 1.000 mg/Tag (Patienten < 75 kg) bzw. 1.200 mg/Tag (≥ 75 kg) RBV für eine Behandlungsdauer von 48 Wochen. In Gruppe A erhielten die Patienten zusätzlich Vitamin D3 2.000 IU/Tag. Dieses wurde über 4 Wochen vor Beginn der antiviralen Therapie nachdem der Serumspiegel einen Wert > 32 ng/ml erreicht hatte in Form oraler Tropfen verabreicht und über die Studiendauer beibehalten. Der Behandlung folgte ein Follow-up von 24 Wochen.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung der Plasma HCV-RNA erfolgte mit dem COBAS Taq Man HCV Test, v.1.0 (Roche Molecular Systems) mit einer unteren Nachweisgrenze von 35-45 IU/ml.

***Bacon 2011***

Die Studie Bacon 2011 ist eine internationale multizentrische doppelblinde Studie der Phase III. Studienziel war die Beurteilung der Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von BOC/PEG-IFNa/RBV gegenüber der Standardbehandlung mit PEG-IFNa/RBV bei vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion. Eingeschlossen wurden Patienten, die zuvor bereits mindestens 12 Wochen mit IFN behandelt worden waren und ein Ansprechen auf die Behandlung gezeigt hatten, die allerdings als unzureichend einzustufen war (d. h. Nonresponse in Form von unzureichender Reduktion der HCV-RNA oder Relapse). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ergebnis der Vorbehandlung (Nonresponse vs. Relapse) und HCV-Genotyp (1a vs. 1b) in einem Zuteilungsverhältnis von 1:2:2. Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen gefolgt von einem 24-wöchigen Follow-up. In allen Behandlungsgruppen erhielten die Patienten eine Kombination aus PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg Körpergewicht subkutan und RBV 600-1.400 mg/Tag (je nach Körpergewicht). Patienten in den Gruppen B und C erhielten ab Woche 4 dreimal täglich (jeweils alle 7-9 Stunden) BOC 800 mg in vier Kapseln, Patienten in der Kontrollgruppe A ein auf gleiche Weise verabreichtes Placebo, jeweils zusätzlich zu PEG-IFNa/RBV. Die Behandlung mit BOC oder Placebo war doppelt verblindet, die anderen Behandlungen nicht. Konnte bei einem Patienten HCV-RNA zu Woche 12 nachgewiesen werden, wurde die Behandlung abgebrochen. Andernfalls wurde sie in den Gruppen A und C bis zum Ende der Behandlungsdauer weitergeführt. In Gruppe B wurde BOC nur 32 Wochen verabreicht. Patienten, bei denen zu Woche 8 und 12 keine HCV-RNA nachgewiesen werden konnte, beendeten die Behandlung und gingen nach Woche 36 bereits ins Follow-up über. Patienten, bei denen HCV-RNA zu Woche 12 nicht-nachweisbar, zu Woche 8 allerdings noch nachweisbar war, erhielten bis zum Ende der Behandlungsdauer weiterhin PEG-IFNa/RBV.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung der Plasma HCV-RNA erfolgte mit dem TaqMan 2.0 Test (Roche Diagnostics), welcher eine Grenze der Quantifizierbarkeit von 25 IU/ml und eine Nachweisgrenze von 9,3 IU/ml aufweist<sup>16</sup>.

### ***McHutchison 2010***

Die Studie McHutchison 2010 ist eine internationale multizentrische, randomisierte, partiell doppelblinde und partiell placebo-kontrollierte Studie der Phase II. Ziel war die Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit einer TVR-basierten Therapie bei der Behandlung von Patienten mit chronischer HCV-Infektion, die nach einer vorherigen Behandlung mit PEG-IFNa/RBV keinen SVR erzielt hatten. Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit HCV-Genotyp 1, die bereits für mindestens 12 Wochen PEG-IFNa/RBV erhalten hatten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ethnie (Schwarz vs. Nicht-Schwarz) und vorhergehendem Ansprechen (Erreichen versus Nicht-Erreichen einer nicht-nachweisbaren HCV-RNA) in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1:1 zu den vier Behandlungsgruppen. In Gruppe 1 erhielten Patienten TVR für 12 und PEG-IFNa-2a/RBV für 24 Wochen, in Gruppe 2 TVR für 24 und PEG-IFNa/RBV für 48 Wochen, in Gruppe 3 TVR sowie PEG-IFNa-2a für 24 Wochen und in Gruppe 4 PEG-IFNa-2a/RBV für 48 Wochen. Die Dosen betragen in allen Behandlungsgruppen: TVR (nach einer Initialdosis von 1.125 mg) alle 8 h 750 mg oral verabreicht, PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche subkutan injiziert und RBV 1.000 mg/Tag (Körpergewicht <75 kg) bzw. 1.200 mg/Tag (≥75 kg) zweimal täglich oral verabreicht. In den Gruppen 1 und 2 erfolgte die Behandlung während der ersten 24 Wochen doppelblind. Der Behandlungsdauer von 24 (Gruppe 1 und 3) bzw. 48 Wochen (Gruppe 2 und 4) folgte jeweils ein 24-wöchiges Follow-up.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung der Plasma HCV-RNA erfolgte mit dem COBAS TaqMan HCV Test Version 1.0 (Roche Molecular Systems), welcher eine Grenze der Quantifizierbarkeit von 30 IU/ml und eine untere Nachweisgrenze von 10 IU/ml aufweist.

### ***McHutchison 2009b***

Die Studie McHutchison 2009b ist eine in den Vereinigten Staaten durchgeführte, multizentrische und randomisierte Studie. Ziel war der Vergleich von Sicherheit und Wirksamkeit der beiden Standardtherapien zur Behandlung von Patienten mit chronischer HCV-Infektion: PEG-IFNa-2a und PEG-IFNa-2b sowie einer niedrigeren Dosis PEG-IFNa-2b (jeweils in Kombination mit RBV). Eingeschlossen wurden Therapie-naive, erwachsene Patienten des HCV-Genotyps 1 mit kompensierter Leberzirrhose sowie nachweisbarer Plasma HCV-RNA. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-RNA-Level (≤600.000 IU/ml vs. >600.000 IU/ml) und selbstberichteter ethnischer Zugehörigkeit (Schwarz vs. Nicht-Schwarz). In einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 wurden die Patienten den 3 Behandlungsgruppen PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woche und RBV, PEG-IFNa-2b 1,0 µg/kg/Woche und RBV und PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche und RBV zugeteilt. Die RBV-Dosis betrug in den Gruppen 1 und 2 (PEG-IFNa-2b) 800-1.400 mg/Tag und in Gruppe 3

<sup>16</sup> Die angegebene Nachweisgrenze wurde aus der hier zitierten Referenz entnommen.

(PEG-IFNa-2a) 1.000-1.200 mg/Tag jeweils abhängig vom Körpergewicht (40-65 kg: 800 mg, >65-85 kg: 1.000 mg, >85-105 kg: 1.200 mg und >105-125 kg: 1.400 mg bzw. <75 kg: 1.000 mg und  $\geq 75$  kg: 1.200 mg). Die Behandlung erfolgte doppelblind in Bezug auf die PEG-IFNa-2b-Dosis. Die Behandlungsdauer betrug jeweils 48 Wochen, wonach ein 24-wöchiges Follow-up folgte.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung der Plasma HCV-RNA erfolgte mit dem COBAS TaqMan Test der Firma Roche, welcher eine untere Grenze der Quantifizierbarkeit von 27 IU/ml aufweist.

### **Poordad 2010**

Die Studie Poordad 2010 ist eine in den Vereinigten Staaten multizentrisch durchgeführte, randomisierte, aktiv-kontrollierte und offene Parallelgruppenstudie der Phase IIb. Ziel war die Beantwortung der Frage, ob gewichtsbasierte Dosen von Taribavirin (TBV) bei der Behandlung chronischer HCV-Infektionen eine vergleichbare Wirksamkeit wie RBV und einen vergleichbaren Behandlungsvorteil bezüglich des Anämierisikos wie festdosiertes TBV aufweisen. Eingeschlossen wurden Therapie-naive erwachsene Patienten des HCV-Genotyps 1 mit einer HCV-RNA >780 IU/ml. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Serum HCV-RNA-Level ( $\leq 780.000$  IU/ml vs.  $>780.000$  IU/ml) sowie Körpergewicht ( $\leq 75$  kg vs.  $>75$  kg). In einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1:1 wurden die Patienten den vier Behandlungsgruppen TBV 20 mg/kg/Tag, TBV 30 mg/kg/Tag, TBV 40 mg/kg/Tag und RBV 800-1.400 mg/Tag (abhängig vom Körpergewicht) jeweils in Kombination mit PEG-IFNa-2b zugewiesen. TBV und RBV wurden je zweimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen. Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen, gefolgt von einem 24-wöchigen Follow-up. Wurde ein Nichtansprechen zu Woche 12 (Abnahme der Viruslast  $<2$  log) oder eine positive Viruslast zu Woche 24 festgestellt, erfolgte ein Therapieabbruch.

Primärer Endpunkt war in Bezug auf die Wirksamkeit die EVR-Rate (Abnahme der HCV-RNA  $>2$  log) zu Woche 12 der Behandlung. In Bezug auf die Sicherheit wurde als primärer Endpunkt der Anteil von Patienten, die zu einem beliebigen Behandlungszeitpunkt einen Hämoglobinwert  $<10$  g/dL aufwiesen, gemessen. Die Nachweisgrenze der HCV-RNA lag bei  $<39$  IU/ml.

### **Berg 2006**

Die Studie Berg 2006 ist eine in Deutschland multizentrisch durchgeführte, randomisierte, prospektive und aktiv kontrollierte open-label-Studie. Ziel war der Vergleich der Standardbehandlungsdauer von 48 Wochen mit einer verlängerten Behandlungsdauer von 72 Wochen bei der Behandlung der chronischen HCV-Infektion mit PEG-IFNa-2a/RBV. Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit kompensierter chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion und einer HCV-RNA  $>1.000$  IU/ml. Die Randomisierung erfolgte in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 zu den beiden Gruppen mit 48 Wochen und 72 Wochen Behandlungsdauer. In beiden Gruppen erhielten Patienten PEG-IFNa-2a 180  $\mu$ g einmal wöchentlich subkutan injiziert sowie RBV 400 mg jeweils morgens und abends oral verabreicht. Der Behandlungsphase folgte ein Follow-up von 24 Wochen.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung der HCV-RNA erfolgte mit dem quantitativen PCR Test Amplicor Monitor HCV v.2.0 (Roche Molecular Systems, Mannheim, Germany) mit einer unteren Nachweisgrenze von 600 IU/ml.

### ***Brady 2010***

Die Studie Brady 2010 ist eine in den Vereinigten Staaten multizentrisch durchgeführte, randomisierte und prospektive open-label-Studie. Ziel war die Beurteilung der Wirksamkeit einer Induktionstherapie mit hochdosiertem PEG-IFNa-2b in Kombination mit RBV bei der Behandlung der chronischen HCV-Infektion. Eingeschlossen wurden Therapie-naive Patienten der HCV-Genotypen 1 oder 4 mit nachweisbarer HCV-RNA. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ethnie sowie nach Vorliegen einer fortgeschrittenen Lebererkrankung im Stadium 3-4. In einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 wurden die Patienten den beiden Behandlungsgruppen zugewiesen. Gruppe A erhielt 12 Wochen PEG-IFNa-2b 3 µg/kg/Woche und RBV gefolgt von 36 Wochen PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg und RBV und Gruppe B erhielt über 48 Wochen PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woche und RBV. Dabei wurde PEG-IFNa-2b jeweils wöchentlich subkutan injiziert. Die RBV-Dosis betrug pro Tag 800 mg (Patienten <65 kg), 1.000 mg (65-85 kg), 1.200 mg (86-105 kg) oder 1.400 mg (>105 kg), aufgeteilt auf zwei orale Dosen. Wurde ein Nichtansprechen zu Woche 24 (Abnahme der Viruslast <1 log) festgestellt, erfolgte ein Therapieabbruch. Der Behandlungsdauer folgte ein 24-wöchiges Follow-up.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate definiert als durchgängig nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 des Follow-up. Die untere Nachweisgrenze betrug 50 IU/ml.

### ***Ciancio 2012***

Die Studie Ciancio 2012 ist eine multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte doppelblinde Studie. Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von Thymosin alfa-1 (Tα-1)/PEG-IFNa-2a/RBV bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion, die zuvor ein Nonresponse auf eine Behandlung mit PEG-IFNa/RBV gezeigt haben. Eingeschlossen wurden Patienten mit kompensierter chronischer HCV-Infektion, die zuvor mit PEG-IFNa-2a/RBV oder PEG-IFNa-2b/RBV behandelt worden waren und keine Abnahme der HCV-RNA um >2-log<sub>10</sub> nach 12 Wochen oder eine nachweisbare Viruslast nach 24 Wochen aufwiesen. Der Vortherapie musste eine wash-out-Phase von mindestens 6 Monaten folgen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Viruslast (≥ vs. <800.000 IU/ml), Vortherapie (PEG-IFNa-2a vs. PEG-IFNa-2b) sowie Vorliegen einer histologisch bestätigten Leberzirrhose. In einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 wurden die Patienten den beiden Behandlungsgruppen zweimal wöchentlich Tα-1 1,6 mg subkutan oder Placebo, jeweils in Kombination mit PEG-IFNa-2a (180 µg/Woche)/RBV 1.000 mg (Patienten <75 kg) bzw. 1.200 mg (≥75 kg), zugeteilt. Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen, worauf ein 24-wöchiges Follow-up folgte. Wurde zu Woche 24 HCV-RNA nachgewiesen, erfolgte ein Therapieabbruch.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung der HCV-RNA erfolgte mit dem quantitativen PCR Test Amplicor HCV v.2.0 (Cobas – Roche, Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland) mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml.

### ***Hayashi 2012***

Die Studie Hayashi 2012 ist eine in Japan durchgeführte multizentrische Studie der Phase III. Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von TVR in Kombination mit PEG-IFN/RBV bei der Behandlung von Patienten mit chronischer HCV-Infektion, die zuvor keine SVR unter einer IFN-basierten Therapie erreicht hatten. Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 20 und 65 Jahren mit chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion und HCV-RNA  $\geq 5,0 \log_{10}$  IU/ml, die zuvor mit IFN oder PEG-IFN (einschließlich Kombinationstherapie mit RBV) behandelt worden waren. Dabei wurden Relapser und Nonresponder (Patienten, die unter Vorbehandlung zu mindestens einem Zeitpunkt vs. nie eine nicht-nachweisbare HCV-RNA aufgewiesen haben) unterschieden und in zwei Studien getrennt untersucht. Die Patienten beider Studien erhielten PEG-IFNa-2b (1,5  $\mu$ g/kg/Woche subkutan)/RBV (600-1.000 mg/Tag)/TVR 750 mg alle 8 h nach einer Mahlzeit über 12 Wochen, gefolgt von PEG-IFNa-2b/RBV in selber Dosierung für weitere 12 Wochen. Die RBV-Dosis variierte mit dem Körpergewicht (600 mg für Patienten  $\leq 60$  kg, 800 mg für  $>60$ -80 kg und 1.000 mg für  $>80$  kg). Der Behandlungsdauer von 24 Wochen folgte ein 24-wöchiges Follow-up.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung der Serum HCV-RNA erfolgte mit dem COBAS TaqMan HCV Test (Roche Diagnostics Co. Ltd., Tokyo, Japan), der eine untere Nachweisgrenze von  $1,2 \log_{10}$  IU/ml aufweist.

### ***Kuboki 2007***

Die Studie Kuboki 2007 ist eine in Japan durchgeführte randomisierte doppelblinde Studie. Ziel war die Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit PEG-IFNa-2a/RBV bei japanischen Patienten mit chronischer HCV-Infektion. Eingeschlossen wurden japanische Erwachsene ab 20 Jahren mit einer Serum HCV-RNA  $\geq 500$  IU/ml, die entweder Therapie-naiv waren, zuvor nicht auf eine IFN-Monotherapie angesprochen hatten oder einen Relapse erlitten haben. Therapie-naive Patienten wurden 1:1 randomisiert den beiden Behandlungsgruppen PEG-IFNa-2a (180  $\mu$ g/Woche subkutan)/RBV oder PEG-IFNa-2a (180  $\mu$ g/Woche subkutan)/Placebo zugewiesen. Die tägliche RBV-Dosis war abhängig vom Körpergewicht (600 mg für Patienten  $\leq 60$  kg, 800 mg für  $>60$ -80 kg und 1.000 mg für  $>80$  kg) und wurde konform mit Placebo in zwei täglichen Dosen oral verabreicht. Die Randomisierung erfolgte zentralisiert und stratifiziert nach HCV-RNA-Level ( $<500.000$  vs.  $500.000$  bis  $<850.000$  vs.  $\geq 850.000$  IU/ml); die Behandlung verlief doppelblind. Patienten, die zuvor bereits mit IFN-Monotherapie behandelt worden waren, erhielten PEG-IFNa-2a/RBV in gleicher Dosierung. Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen, es folgte ein 24-wöchiges Follow-up.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung der Serum HCV-RNA erfolgte mit dem Cobas Amplicor HCV Test v.2.0, der eine untere Nachweisgrenze von 50 IU/ml aufweist.

### ***Labarga 2012***

Die Studie Labarga 2012 ist eine multizentrische, randomisierte und prospektive Studie. Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei unterschiedlichen Dosen RBV in Kombination mit PEG-IFNa-2a bei der Behandlung von Patienten mit HIV-HCV-Koinfektion. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten der HCV-Genotypen 1, 2, 3 und 4. HIV- (positive Ergebnisse bei einem enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA] und Western-Blot-Analyse) und HCV-Infektion (Serum HCV-RNA >1.000 IU/ml) mussten jeweils seit mindestens 6 Monaten vorliegen. In einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 wurden die Patienten den beiden Behandlungsgruppen randomisiert zugewiesen. Patienten in Gruppe A erhielten über die gesamte Behandlungsdauer gewichtsbasiertes RBV 1.000 mg/Tag (Körpergewicht <75 kg) bzw. 1.200 mg/Tag (≥75 kg). Patienten in Gruppe B erhielten für die ersten 4 Wochen festdosiert RBV 2.000 mg/Tag und Erythropoietin β 450 IU/kg/Woche (an Tag 1, dann einmal wöchentlich subkutan injiziert), danach gewichtsbasiertes RBV konform mit Behandlungsgruppe A bis zum Ende der Therapie. Alle Patienten erhielten parallel PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche subkutan. Die Behandlungsdauer war abhängig vom virologischen Ansprechen zu Woche 4 (war HCV-RNA nachweisbar, erhielt der Patient eine längere Behandlung) und betrug 48 bzw. 72 Wochen für Patienten mit HCV-Genotyp 1/4 sowie 24 bzw. 48 Wochen für Patienten mit HCV-Genotyp 2/3. Es folgte ein 24-wöchiges Follow-up.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung der Plasma HCV-RNA erfolgte mit dem Echtzeit-PCR Test Cobas TaqMan (Roche), der eine untere Nachweisgrenze von 10 IU/ml aufweist.

### ***Laguno 2009***

Die Studie Laguno 2009 ist eine in Spanien durchgeführte, multizentrische, prospektive und randomisierte open-label-Studie. Ziel war der Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit PEG-IFNa-2a/RBV mit PEG-IFNa-2b/RBV bei der Therapie von Therapie-naiven Patienten mit HCV-HIV-Koinfektion. Eingeschlossen wurden Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA, die eine medikamentöse HIV-Behandlung erhielten und die hinsichtlich HCV-Infektion Therapie-naiv waren. Die Patienten wurden in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 randomisiert den beiden Behandlungsgruppen PEG-IFNa-2b 80-150 µg (abhängig vom Körpergewicht) oder PEG-IFNa-2a 180 µg (festdosiert) jeweils einmal wöchentlich subkutan injiziert zugewiesen. Patienten in beiden Gruppen erhielten parallel RBV 800 mg (Körpergewicht <60 kg), 1.000 mg (60-75 kg) bzw. 1.200 mg (>75 kg). Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen, es folgte ein 24-wöchiges Follow-up.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung der HCV-RNA erfolgte mit dem PCR Test Versant HCV-RNA Qualitative Assay (Siemens Medical Solutions Diagnostics), der eine untere Nachweisgrenze von 30 IU/ml aufweist.

**Liu 2008**

Die Studie Liu 2008 ist eine in Taiwan durchgeführte, multizentrische, randomisierte und offene Parallelgruppenstudie. Ziel war ein Vergleich der Wirksamkeit einer Behandlungsdauer von 48 gegenüber 24 Wochen bei der Behandlung von asiatischen Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion mit PEG-IFN/RBV. Eingeschlossen wurden Therapie-naive erwachsene asiatische Patienten, die Anti-HCV-Antikörper sowie nachweisbare Serum HCV-RNA seit über 6 Monaten aufwiesen. Die Randomisierung erfolgte in Blöcken der Größe 4 oder 6 und in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 zu den beiden Gruppen mit 24 bzw. 48 Wochen ambulanter Behandlung. Alle Patienten erhielten PEG-IFNa-2a 180 µg subkutan einmal wöchentlich injiziert und RBV 1.000 mg/Tag (Patienten < 75 kg) bzw. 1.200 mg/Tag (Patienten ≥ 75 kg) oral verabreicht. Es folgte ein 24-wöchiges Follow-up.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate, definiert als nicht-nachweisbare Serum HCV-RNA, zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung erfolgte mit dem quantitativen RT-PCR Test Cobas TaqMan HCV Test, version 2.0 (Roche Diagnostics), der eine untere Nachweisgrenze von 25 IU/ml aufweist.

**Miyase 2012**

Die Studie Miyase 2012 ist eine in Japan monozentrisch durchgeführte, prospektive und randomisierte open-label-Studie. Ziel war der Vergleich der Wirksamkeit von PEG-IFNa-2a/RBV und PEG-IFNa-2b/RBV bei der Behandlung von asiatischen Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer Serum HCV-RNA > 5,0 log IU/ml, die zuvor noch nicht mit PEG-IFNa behandelt worden waren. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 den zwei Behandlungsgruppen zugeteilt. Der behandelnde Arzt war dabei verblindet. Gruppe 1 erhielt PEG-IFNa-2a 180 µg, Gruppe 2 gewichtsbasierte Dosen PEG-IFNa-2b 60-150 µg/kg (35-45 kg: 60 µg; 46-60 kg: 80 µg; 61-75 kg: 100 µg; 76-90 kg: 120 µg; 91-120 kg: 150 µg) jeweils einmal wöchentlich subkutan injiziert. Patienten in beiden Gruppen erhielten eine Kombinationstherapie mit RBV 600-1.000 mg/Tag abhängig vom Körpergewicht (≤ 60 kg: 600 mg; 60-80 kg: 800 mg; > 80 kg: 1.000 mg). Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen bei Patienten die ein EVR (nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 12) zeigten und 72 Wochen bei Patienten ohne EVR, jeweils gefolgt von einem 24-wöchigen Follow-up. Die Therapie wurde abgebrochen, wenn nach 12 Wochen kein Absinken des HCV-RNA-Levels um ≥ 2 log festgestellt oder noch HCV-RNA zu Woche 36 nachgewiesen werden konnte.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate, definiert als nicht-nachweisbare Serum HCV-RNA, zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung erfolgte mit dem Cobas TaqMan Test (Roche Diagnostics, Tokyo, Japan).

**Muir 2011**

Die Studie Muir 2011 ist eine international multizentrische, nicht-randomisierte open-label-Studie. Ziel war die Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit TVR/PEG-IFNa/RBV bei Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion, die zuvor

nach einer Behandlung von PEG-IFNa/RBV keine SVR erreicht hatten. Eingeschlossen wurden Patienten ohne dekompensierte Leberzirrhose, Hepatitis B oder HIV-Koinfektion, die zuvor an einer von drei Phase-II-Studien, die die Wirksamkeit einer TVR-basierten Behandlung untersuchten, teilgenommen hatten. Die Patienten mussten in einer dieser Studien der Kontrollgruppe (Behandlung mit PEG-IFN/RBV) zugeteilt und dort erfolglos (keine SVR) behandelt worden sein. Eingeschlossene Patienten wurden gemäß ihrer Reaktion auf die vorhergehende Therapie kategorisiert. Unterschieden wurden vorhergehender Null-Response (Absinken der HCV-RNA  $<1$  log zu Woche 4 oder  $<2$  log zu Woche 2), partial Response (Absinken  $>2$  log zu Woche 12, aber nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24), Breakthrough (nachweisbare HCV-RNA während der Vorbehandlung, nachdem diese bereits nicht-nachweisbar gewesen war) sowie Relapse (nicht-nachweisbare HCV-RNA zum Ende der Vorbehandlung, aber Nachweisbarkeit während des 24-wöchigen Follow-up). Alle Patienten erhielten TVR in Kombination mit PEG-IFNa-2a/RBV über 12 Wochen, gefolgt von PEG-IFNa-2a/RBV. TVR 750 mg wurde alle 8 h, RBV 1.000 mg/Tag (Körpergewicht  $<75$  kg) bzw. 1.200 mg/Tag ( $\geq 75$  kg) zweimal täglich oral eingenommen und PEG-IFNa-2a 180 µg einmal wöchentlich subkutan injiziert. Die Behandlungsdauer betrug für vorhergehende Null-Responder 12 Wochen Triple-Therapie und 36 Wochen Dualtherapie. Für Patienten mit partial Response, Breakthrough und Relapse war sie abhängig vom virologischen Ansprechen während der ersten 12 Behandlungswochen. Wiesen sie eine nicht-nachweisbare HCV-RNA zu den Wochen 4 und 12 auf, betrug die Behandlungsdauer 12+12 Wochen, ansonsten 12+36 Wochen. Es folgte jeweils ein 24-wöchiges Follow-up.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate, definiert als nicht-nachweisbare Plasma HCV-RNA zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung erfolgte mit dem Cobas TaqMan HCV Test v.2.0 (Roche Diagnostics), der eine untere Grenze der Quantifizierbarkeit von 25 IU/ml aufweist.

### ***Nelson 2012***

Die Studie Nelson ist eine international multizentrische, aktiv-kontrollierte und doppelblinde Parallelgruppenstudie der Phase II. Ziel war der Vergleich unterschiedlicher Therapieregime bei der Behandlung von HCV-Genotyp 1-Infektion mit Balapiravir/PEG-IFNa-2a/RBV. Eingeschlossen wurden Therapie-naive Patienten zwischen 18 und 65, die Anti-HCV-Antikörper sowie eine Serum HCV-RNA Titer  $\geq 50.000$  IU/ml aufwiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geographischer Region in gleichmäßigem Zuteilungsverhältnis zu sieben Behandlungsgruppen. Alle Patienten erhielten RBV 1.000 mg/Tag (Körpergewicht  $<75$  kg) bzw. 1.200 mg ( $\geq 75$  kg), die Balapiravir- und PEG-IFN-Dosen variierten zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei wurde Balapiravir zweimal täglich oral verabreicht und PEG-IFN einmal wöchentlich subkutan injiziert.

- Gruppe A: Balapiravir (1.000 mg/Tag)/PEG-IFNa-2a (180 µg/Woche)/RBV für 24 Wochen, gefolgt von weiteren 24 Wochen PEG-IFNa/RBV.
- Gruppe B: Balapiravir (500 mg/Tag)/PEG-IFNa-2a (180 µg/Woche)/RBV für 24 Wochen, gefolgt von weiteren 24 Wochen PEG-IFNa/RBV.

- Gruppe C: Balapiravir (500 mg/Tag)/PEG-IFNa-2a (180 µg/Woche)/RBV für 24 Wochen. Patienten mit nicht-nachweisbarer HCV-RNA zu Woche 4 sowie zu Woche 22 (<15 IU/ml) beendeten die Therapie nach Woche 24, ansonsten folgten weitere 24 Wochen PEG-IFNa/RBV.
- Gruppe D: Balapiravir (1.500 mg/Tag)/PEG-IFNa-2a (90 µg/Woche)/RBV für 24 Wochen, gefolgt von weiteren 24 Wochen PEG-IFNa/RBV.
- Gruppe E: Balapiravir (1.000 mg/Tag)/PEG-IFNa-2a (90 µg/Woche)/RBV für 24 Wochen, gefolgt von weiteren 24 Wochen PEG-IFNa/RBV.
- Gruppe F: Balapiravir (500 mg/Tag)/PEG-IFNa-2a (90 µg/Woche)/RBV für 24 Wochen, gefolgt von weiteren 24 Wochen PEG-IFNa/RBV.
- Gruppe G: Placebo/PEG-IFNa-2a (180 µg/Woche)/RBV für 24 Wochen, gefolgt von weiteren 24 Wochen PEG-IFNa/RBV.

Die Behandlung wurde abgebrochen, wenn zu Woche 12 noch HCV-RNA nachgewiesen werden konnte. Der Behandlung folgte jeweils ein 24-wöchiges Follow-up.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate, definiert als nicht-nachweisbare Serum HCV-RNA zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung erfolgte mit dem COBAS Ampliprep/COBAS TaqMan HCV Test (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA), der eine untere Nachweisgrenze von 15 IU/ml aufweist.

### ***Zeuzem 2011***

Die Studie Zeuzem 2011 ist eine randomisierte, multizentrische, internationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion und nachweisbarer HCV-RNA, welche nach vorheriger Behandlung entweder Nonresponse, Partial-Response oder Relapse gezeigt haben und im Verhältnis von 2:2:1 auf eine der drei Behandlungsgruppen randomisiert wurden. Die Patienten wurden stratifiziert nach Baseline Viruslast (HCV-RNA, <800.000 oder ≥800.000 IU/ml) und dem Ansprechen auf die Vorbehandlung (Nonresponse, Partial-Response oder Relapse). Die Randomisierung wurde in Blöcken durchgeführt. In der T12PR48-Gruppe erhielten die Patienten 12 Wochen TVR/PEG-IFNa-2a/RBV, gefolgt von 4 Wochen Placebo/PEG-IFNa-2a/RBV und danach 32 Wochen PEG-IFNa-2a/RBV. In der Lead-in-T12PR48-Gruppe erhielten die Patienten 4 Wochen Placebo/PEG-IFNa-2a/RBV, dann 12 Wochen TVR/PEG-IFNa-2a/RBV und abschließend 32 Wochen PEG-IFNa-2a/RBV. In der PR48-Gruppe erhielten die Patienten Placebo/PEG-IFNa-2a/RBV für 16 Wochen gefolgt von 32 Wochen PEG-IFNa-2a/RBV. TVR wurde dabei in einer Dosierung von 750 mg alle 8 Stunden verabreicht, PEG-IFNa-2a wurde in einer Dosierung von 180 µg per subkutaner Injektion einmal wöchentlich verabreicht und RBV wurde in einer Dosierung von 1.000 mg bzw. 1.200 mg pro Tag gegeben. Das Follow-up dauerte bis Woche 72 an.

TVR wurde abgebrochen falls das HCV-RNA Level zu Woche 4, 6 oder 8 nach Behandlungsstart von TVR >1.000 IU/ml war; in solchen Fällen war den Patienten erlaubt weiterhin PEG-IFNa-2a/RBV einzunehmen. Alle Patienten in der T12PR48-Gruppe und

PR48-Gruppe, deren HCV-RNA zu Woche 12 bzw. zu Woche 16 in der Lead-in-T12PR48-Gruppe um weniger als 2 log<sub>10</sub> gesunken ist, brachen die Behandlung ab. Bei nachweisbarer HCV-RNA zwischen Woche 24 und 36 wurde die Behandlung abgebrochen.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der COBAS TaqMan HCV assay, version 2.0 (Roche Molecular Systems) mit einer Grenze der Quantifizierbarkeit von 25 IU/ml und einer Nachweisgrenze von 10 IU/ml verwendet.

### ***Zeuzem 2010***

Die Studie Zeuzem 2010 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, open-label Phase-III-Studie. Ziel war die Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit alb-IFNa-2b/RBV im Vergleich zu PEG-IFNa-2a/RBV bei Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion. Eingeschlossen wurden Patienten mit HCV-Genotyp 1, die zuvor nicht mit IFNa behandelt wurden. Alle Patienten hatten eine Leberbiopsie innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn. Die Patienten wurden stratifiziert nach BMI ( $\geq$  vs.  $<25$  kg/m<sup>2</sup>), Baseline HCV ( $\geq$  vs.  $<800.000$  IU/ml) und Rasse (schwarz vs. andere) und die Randomisierung in eine der drei Gruppen erfolgte 1:1:1 per IVRS in 3er Blöcken. Die erste Gruppe erhielt PEG-IFNa-2a 180 µg wöchentlich, die zweite Gruppe alb-IFNa-2b 900 µg alle 2 Wochen und die dritte Gruppe 1.200 µg alle 2 Wochen. Zusätzlich erhielten alle Patienten eine gewichtsabhängige Dosis RBV täglich (1.000 mg/Tag bzw. 1.200 mg/Tag). Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen mit einem Follow-up bis zu Woche 72. Eine Dosisreduzierung aufgrund von UE bzw. Laborauffälligkeiten war erlaubt, sie erfolgte in Schritten, für alb-IFNa-2b zu 900, 700 und 500 µg, für PEG-IFNa-2a zu 135, 90 und 45 µg und für RBV zu 600 mg/Tag. Das Follow-up dauerte bis Woche 72 an.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 72 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der COBAS TaqMan HCV Test (Hoffman-La Roche Ltd) mit einer Nachweisgrenze 15 IU/ml verwendet.

### ***Sjogren 2007***

Die Studie Sjogren 2007 ist eine multizentrische, prospektive, randomisierte Open-Label Studie. Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von consensus IFN/RBV im Vergleich zu PEG-IFNa-2b/RBV. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten, die eine chronische HCV-Genotyp 1-Infektion aufweisen, welche durch eine Biopsie bestätigt wurde, nachweisbare HCV-RNA und bisher keine Behandlung der HCV erhalten haben. Die Patienten wurden zufällig auf zwei Gruppen randomisiert. Gruppe 1 erhielt dreimal wöchentlich subkutane Injektionen mit 15 µg consensus IFN wohingegen Gruppe 2 einmal wöchentlich 1,5 µg PEG-IFNa-2b per subkutaner Injektion erhielt. Zusätzlich nahmen alle Patienten eine gewichtsabhängige Dosis RBV täglich ein (1.000 mg für Patienten  $\leq 75$  kg bzw. 1.200 mg Patienten  $>75$  kg). Die Behandlungsdauer betrug in beiden Gruppen 48 Wochen. Es folgte ein 24-wöchiges Follow-up.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 72 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde „Superquant quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction (National Genetics Institute) test“ verwendet mit einer Nachweisgrenze von 100 Kopien/ml.

#### ***Yu 2008***

Die Studie Yu 2008 ist eine taiwanesische, multizentrische und randomisierte Open-Label Studie welche untersuchte ob mit einer 24-wöchigen Behandlung mit PEG-IFNa-2a/RBV ein vergleichbarer Behandlungserfolg wie mit einer 48-wöchigen PEG-IFNa-2a/RBV-Therapie erreicht werden kann. Therapie-naive Patienten im Alter von 18-65 Jahren mit chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion und seropositiver HCV-RNA wurden im Verhältnis von 1:1 einem der beiden Behandlungsgruppen zufällig zugeteilt. Die Patienten erhielten 180 µg PEG-IFNa-2a wöchentlich per subkutaner Injektion und eine gewichtsabhängige, tägliche Dosis RBV (1.000 mg für Patienten  $\leq 75$  kg bzw. 1.200 mg Patienten  $> 75$  kg). Die Behandlungsdauer betrug in einer Gruppe 24 Wochen und in der anderen Gruppe 48 Wochen. Es folgte ein 24-wöchiges Follow-up. Eine Dosisreduktion war aufgrund von UE möglich und erfolgte schrittweise.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der COBAS Amplicor Hepatitis C Virus Test version 2.0 (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ) mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml verwendet.

#### ***Torriani 2004***

Die Studie Torriani 2004 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie und untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von PEG-IFNa-2a/RBV und IFNa-2b/RBV bei der Behandlung von Patienten welche sowohl mit HCV als auch mit HIV infiziert sind und bisher keine IFN- oder RBV-Behandlung erhalten haben. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer HCV- und HIV-Infektion deren HCV-RNA  $> 600$  IU/ml lag. Die Patienten erhielten entweder eine stabile ART seit mindestens 6 Wochen vor Studienbeginn (ohne zu erwartende Änderungen für die ersten 8 Wochen der Studie) oder gar keine ART seit mindestens 8 Wochen vor Studienbeginn, außerdem sollte für die ersten 6 Wochen kein Beginn einer ART zu erwarten sein. Im weiteren Verlauf der Studie ist jedoch eine Änderung bzw. ein Beginn einer ART auf Veranlassung des Prüfarztes möglich. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen welche zuvor mit IFN oder RBV behandelt wurden. Die Patienten wurden stratifiziert nach HCV-Genotyp (1 vs. andere), cluster of differentiation 4 positive (CD4+) Zellen ( $< 200 \text{mm}^3$  vs.  $\geq 200 \text{mm}^3$ ), HIV-Behandlung (ART vs. keine Therapie), histologische Befunde der Leberbiopsie (Zirrhose vs. keine Zirrhose), Alaninaminotransferase Quotient (Baseline Wert/Obergrenze des Normalwert) und geographischer Region. Die Zuteilung erfolgt im Verhältnis von 1:1:1 auf einen von drei Behandlungsgruppen. Die erste Gruppe erhielt dreimal wöchentlich subkutane Injektionen mit 3 Millionen IU IFNa-2a plus täglich zweimal 400 mg RBV, die zweite Gruppe erhielt wöchentlich 180 µg PEG-IFNa-2a plus zweimal täglich ein Placebo und die Patienten der dritten Gruppe erhielten 180 µg PEG-IFNa-2a plus täglich zweimal 400 mg RBV. Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen. Es folgte ein 24-wöchiges Follow-up. Eine Dosisreduktion war aufgrund von UE möglich und erfolgte schrittweise.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate zu Woche 24 des Follow-up. Zur Messung der HCV-RNA wurde der COBAS Amplicor Hepatitis C Virus Test version 2.0 (Roche Diagnostics) mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml verwendet.

### ***Roberts 2009***

Die Studie Roberts 2009 ist eine international multizentrisch durchgeführte, randomisierte und aktiv kontrollierte open-label-Studie. Ziel war die Untersuchung der Hypothese, dass die Gabe von hochdosiertem PEG-IFNa-2a während der ersten 12 Behandlungswochen die EVR- und SVR-Raten von Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion erhöht. Eingeschlossen wurden Therapie-naive Patienten zwischen 18 und 75 mit serologisch nachweisbarer HCV-Infektion (wiederholt anti-HCV positiv und/oder HCV-RNA positiv) und einer Serum HCV-RNA >600 IU/ml. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienland und HCV Viruslast (<800.000 IU/ml vs.  $\geq$ 800.000 IU/ml) in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1. Patienten in Gruppe A erhielten PEG-IFNa-2a (360 µg/Woche)/RBV für die ersten 12 Behandlungswochen und PEG-IFNa-2a (180 µg/Woche)/RBV für weitere 36 Wochen. Patienten in Gruppe B erhielten 48 Wochen PEG-IFNa-2a (180 µg/Woche)/RBV. RBV wurde jeweils in einer Dosis von 1.000-1.200 mg/Tag verabreicht. Der Behandlung folgte ein 24-wöchiges Follow-up.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate, definiert als nicht-nachweisbare Serum HCV-RNA, zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung erfolgte mit dem Roche Ampliprep/Cobas TaqMan HCV Test, der eine untere Nachweisgrenze von 15 IU/ml aufweist.

### ***Rodriguez-Torres 2012***

Die Studie Rodriguez-Torres 2012 ist eine international multizentrische, randomisierte und doppelblinde Parallelgruppenstudie. Ziel war der Vergleich einer festen und einer gewichtsbasierten Dosierung von RBV bei der Behandlung von Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion des HCV-Genotyps 1 mit einer PEG-IFNa-2a/RBV Kombinationstherapie. Eingeschlossen wurden Patienten mit nachweisbaren HCV-Antikörpern, Plasma HCV-RNA >600 IU/ml, klinisch stabiler HIV-Infektion und CD4+ $\geq$ 100 Zellen/µl. Außerdem durften die Patienten bisher keine Therapie mit IFN oder einem investigativen Arzneimittel zur Behandlung des HCV erhalten haben. Die Randomisierung erfolgte in einem Zuteilungsverhältnis von 1:2 zu den beiden Behandlungsgruppen RBV 800 mg/Tag (festdosiert) sowie 1.000/1.200 mg/Tag (Patienten<75 kg: 1.000 mg; Patienten $\geq$ 75 kg 1.200 mg). RBV wurde jeweils oral zweimal täglich zu den Mahlzeiten verabreicht. Alle Patienten erhielten parallel PEG-IFNa-2a (40 KD) 180 µg einmal wöchentlich subkutan injiziert. Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen, es folgte ein 24-wöchiges Follow-up.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate, definiert als nicht-nachweisbare Serum HCV-RNA, zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung erfolgte mit dem COBAS TaqMan HCV Test (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland), der eine untere Nachweisgrenze von 20 IU/ml aufweist.

**Rossignol 2009**

Die Studie Rossignol 2009 ist eine an zwei Studienzentren in Ägypten durchgeführte, randomisierte und kontrollierte Studie. Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Nitazoxanide/PEG-IFNa-2a (mit oder ohne RBV) bei der Behandlung von Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 4-Infektion. Eingeschlossen wurden Therapie-naive erwachsene Patienten, denen HCV-Antikörper sowie Serum HCV-RNA seit mindestens 6 Monaten nachgewiesen werden konnten. Die Patienten wurden den drei Behandlungsgruppen randomisiert zugewiesen. Dabei wurden 40 Patienten Gruppe A und jeweils 28 Patienten den Gruppen B und C zugeteilt. Lediglich das Laborpersonal war verblindet. Gruppe A erhielt die Standardbehandlung mit PEG-IFNa-2a/RBV. Patienten in den Gruppen B und C erhielten Nitazoxanide 500 mg zweimal täglich zu den Mahlzeiten für 12 Wochen, es folgte für Gruppe B eine Dualtherapie mit Nitazoxanide (500 mg)/PEG-IFNa-2a und für Gruppe C eine Tripeltherapie mit Nitazoxanide (500 mg)/PEG-IFNa-2a/RBV für weitere 36 Wochen. PEG-IFNa-2a wurde in einer Dosis von 180 µg einmal wöchentlich injiziert, RBV 1.000 mg/Tag (Körpergewicht <75 kg) bzw. 1.200 mg/Tag (≥75 kg) aufgeteilt auf zwei tägliche Dosen oral verabreicht. Der Behandlungsdauer von 48 Wochen folgte ein 24-wöchiges Follow-up.

Primärer Endpunkt war die SVR-Rate, definiert als nicht-nachweisbare Serum HCV-RNA, zu Woche 24 des Follow-up. Die Messung erfolgte in zwei Laboren mit dem Bayer Versant v 3.0 (untere Nachweisgrenze: 615 IU/ml; Bayer, Tarrytown, NY) bzw. dem Abbott m2000 (untere Nachweisgrenze: 12 IU/ml; Abbott, Des Plaines, IL). Dabei wurde die Serum HCV-RNA dann als nicht-nachweisbar deklariert, wenn beide Tests negativ ausfielen.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Der Anteil männlicher mit HCV infizierter Patienten (Laut Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>, Datenstand: 01.07.14) lag in den letzten Jahren bei etwas über 60% und die hauptsächlich betroffenen Altersbereiche liegen zwischen 30 und 59 Jahren. In der hier relevanten Studie AI444040 sind die Patienten zwischen 48,8 und 56,6 Jahre alt und insgesamt wurden 52,6% männliche Patienten eingeschlossen. Entsprechend der deutschen Bevölkerung wurden hauptsächlich Patienten kaukasischer Herkunft in die Studie eingeschlossen (insgesamt 82,9%). Die Studie wurde gemäß aktueller Leitlinien der EMA durchgeführt. Die in der Studie verabreichte Dosierung entspricht der in Deutschland zugelassenen Dosierung.

Die Übertragbarkeit der Population in Studie AI444040 auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

In den Studien, die für den MAIC versus TVR/PEG-IFNa/RBV herangezogen werden, wurden Patienten mit durchschnittlich medianem Alter von 50 Jahren eingeschlossen. Außerdem waren durchschnittlich 59,7% männliche Patienten und 83,3% Patienten kaukasischer Herkunft eingeschlossen. In der Studie Poordad 2011 verhält es sich ähnlich.

Das mittlere Alter liegt bei 50 Jahren und etwas über 60% der Patienten waren männlich. Auch hier wurden hauptsächlich Patienten kaukasischer Herkunft eingeschlossen.

Auch hier kann von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Bei den Studien, die für die Bayes-Benchmarking-Analyse eingeschlossen wurden, wurden grundsätzlich auch etwas mehr männliche Patienten eingeschlossen und das mediane bzw. mittlere Alter liegt bei fast allen Studien zwischen 40 und 59 Jahren.

Von der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann daher ausgegangen werden .

#### **4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

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

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

Tabelle 4-142: 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			
<b>Studien mit DCV</b>							
AI444040	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
<b>Studien für den MAIC</b>							
Sherman 2011 (TVR)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Jacobson 2011 (TVR)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Poordad 2011 (BOC)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>zusätzliche Studien für die Bayes-Benchmarking-Analyse</b>							
Abergel 2006	ja	ja	unklar	unklar	unklar	ja	niedrig
Abu-Mouch 2011	unklar	unklar	unklar	unklar	unklar	ja	hoch
Ascione 2010	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Bacon 2011	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Berg 2006	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Brady 2010	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Cargnel 2005	unklar	unklar	nein	nein	unklar	ja	hoch
Carrat 2004	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Chung 2004	unklar	unklar	unklar	unklar	unklar	nein	hoch
Ciancio 2012	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig
Crespo 2007	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Ferenci 2008	ja	ja	unklar	unklar	unklar	ja	niedrig
Fried 2002	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig
Hadziyannis 2004	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig
Hayashi 2012	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	unklar	nein	n.z.
Hezode 2009	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig
Jacobson 2007	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Kuboki 2007	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig
Kumada 2012	unklar	unklar	unklar	unklar	unklar	ja	hoch

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Kwo 2010	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Labarga 2012	unklar	unklar	unklar	unklar	unklar	nein	hoch
Lagging 2008	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig
Laguno 2009	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Langlet 2009	unklar	unklar	nein	nein	unklar	ja	hoch
Liu 2008	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Mangia 2010	unklar	unklar	unklar	unklar	unklar	ja	hoch
Manns 2001	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Manns 2011	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Marcellin 2010	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig
Marcellin 2011	unklar	unklar	nein	nein	unklar	ja	hoch
McHutchison 2009a	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig
McHutchison 2009b	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig
McHutchison 2010	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig
Meyer-Wyss 2006	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Miyase 2012	ja	ja	unklar	ja	unklar	ja	niedrig
Muir 2011	n.z.	n.z.	nein	nein	unklar	nein	n.z.
Nelson 2010	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Nelson 2012	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig
Nevens 2010	unklar	unklar	nein	nein	unklar	ja	hoch
Nimer 2012	unklar	unklar	unklar	unklar	unklar	ja	hoch
Pianko 2012	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Poordad 2010	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Roberts 2009	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Rodriguez- Torres 2012	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig
Rossignol 2009	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Rumi 2010	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Schaefer 2012	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Shiffman 2007	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig
Sjogren 2007	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Torriani 2004	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig
Yu 2007	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Yu 2008	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Zeuzem 2010	ja	ja	nein	nein	unklar	ja	niedrig
Zeuzem 2011	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Im Folgenden wird das Verzerrungspotenzial der einzelnen Studien bewertet. Dabei wird auf Studienebene jeweils die komplette Studie bewertet.

Der Bewertung des Verzerrungspotenzials liegen folgende grundsätzliche Überlegungen zugrunde:

- Bei einem verblindeten Studiendesign kann auch bei Nichtberichten der Punkte von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste sowie einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden, da eine Verblindung andernfalls nicht sinnvoll wäre. Ebenso kann bei Vorliegen eines prospektiven und kontrollierten Designs davon ausgegangen werden, dass, sofern entweder die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz oder die Verdeckung der Gruppenzuteilung berichtet wurden, auch von der Einhaltung des jeweils anderen Aspekts ausgegangen werden kann.
- Eine fehlende Verblindung hat auf Studienebene keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da dies Endpunkt-spezifisch untersucht werden sollte. So kann eine fehlende Verblindung zwar bei der Erfassung der UE einen Einfluss haben, bei Endpunkten, die mittels einer Labormessung erhoben werden, kann jedoch davon ausgegangen werden, dass eine Verzerrung unwahrscheinlich ist.
- Generell ist die Einschätzung einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung bei Publikationen nur schwer möglich, da das Studienprotokoll nur selten vorliegt. Ein vollständiges Berichten aller in der Studie präspezifizierter Endpunkte und deren Ergebnisse ist im Rahmen der Erstellung einer Publikation jedoch kaum möglich, was nicht als ergebnisgesteuerte Berichterstattung zu werten ist. Somit führt, sofern keine

Faktoren deutlich dagegen sprechen, das Nichtvorliegen eines Studienprotokolls nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

#### **AI444040**

Studie AI444040 ist eine randomisierte, unkontrollierte, offene Phase-II-Studie, in der verschiedene Behandlungsregime mit DCV und SOF (+/-RBV) betrachtet werden.

Ca. 42 naive HCV-Genotyp 1a- bzw. 1b-infizierte Patienten sollten mittels Computer-generiertem Randomisierungsschema (durch einen Randomisierungskordinator bei BMS) im Verhältnis 1:1:1 auf die Gruppen A, C, oder E randomisiert werden. Äquivalent sollten die ca. 42 HCV-Genotyp 2/3-infizierten Patienten auf die Gruppen B, D oder F randomisiert werden. Es wurde dabei jeweils nach HCV-Genotyp 1a und 1b bzw. HCV-Genotyp 2 und 3 stratifiziert. Ca. 80 Patienten sollten im Verhältnis 1:1 auf die Gruppen G und H randomisiert werden und ca. 40 vorbehandelte Patienten sollten im Verhältnis 1:1 auf die Gruppen I und J randomisiert werden.

Zur Behandlungszuteilung wurde ein IVRS verwendet. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass die Gruppenzuteilung verdeckt durchgeführt wurde.

Da dies eine offene Studie ist, waren weder Behandler noch Patienten verblindet.

Es ergeben sich keine Hinweise zu einer ergebnisabhängigen Berichterstattung oder zu sonstigen Aspekten, welche eine Verzerrung der Studienergebnisse nach sich führen.

Hier wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

#### **Sherman 2011**

Die Studie Sherman 2011 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Nichtunterlegenheits-Studie.

Da ein IVRS/Interactive Web Response System (IWRS) zur Randomisierung verwendet wurde, wird von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen.

Da es sich bei der Studie Sherman 2011 um eine offene Studie handelt waren sowohl Patienten als auch Behandler nicht verblindet. Allerdings waren die Ergebnisse der HCV-RNA-Messung bis Woche 24 doppelblind.

Im Studienprotokoll der Studie Sherman 2011 wurde die SVR<sub>24</sub> als primärer Endpunkt definiert, in der entsprechenden Publikation wird neben dem SVR<sub>24</sub> auch eine nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Behandlungsende als primärer Endpunkt angegeben. Da letzterer allerdings im Studienprotokoll als sekundärer Endpunkt geplant ist, wird nicht davon ausgegangen, dass es sich hierbei um eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung handelt. Des Weiteren werden in der Publikation Ergebnisse einzelner Subgruppen (Geschlecht, Alter, Viruslast zu Baseline) nicht berichtet, von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung wird dadurch jedoch nicht ausgegangen.

Es ergeben sich keine Hinweise zu sonstigen Aspekten, welche eine Verzerrung der Studienergebnisse nach sich führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **Jacobson 2011**

Bei der Studie Jacobson 2011 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie.

Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung werden in der vorliegenden Publikation nicht gemacht (Jacobson et al., 2011). Jedoch lässt sich aus dem öffentlich zugänglichen Studienprotokoll sowie dem statistischen Analyseplan die Planung der Randomisierung nachvollziehen und es ergeben sich keine Anhaltspunkte, dass diese Randomisierung nicht in der geplanten Form durchgeführt wurde.

Sowohl Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet.

Es ergeben sich keine Hinweise zu einer ergebnisabhängigen Berichterstattung oder zu sonstigen Aspekten, welche eine Verzerrung der Studienergebnisse nach sich führen könnten., einzelne, im Studienprotokoll definierte sekundäre Endpunkte werden allerdings nicht in der Publikation nicht berichtet (Jacobson et al., 2011).

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **Poordad 2011**

Die Studie Poordad 2011 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Überlegenheits-Studie.

Da ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, wird von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen.

Da es sich bei der Studie Poordad 2011 um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl Patienten als auch Behandler verblindet.

Primärer Endpunkt war die SVR<sub>24</sub>. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Außerdem ergeben sich keine Hinweise zu sonstigen Aspekten, welche eine Verzerrung der Studienergebnisse nach sich führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **Abergel 2006**

Die Studie ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp und Viruslast.

Es gibt keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungsliste. Da die Randomisierung zentral durchgeführt wurde kann jedoch von einer Verdeckung der Gruppenzuteilung und der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste ausgegangen werden. Es gibt keine Angaben zur Verblindung von Patienten oder Behandelnden.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Sonstige Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Die fehlende Angabe zur Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **Abu-Mouch 2011**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ethnischer Gruppe (Russisch/Jüdisch/Arabisch).

Es gibt keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungsliste oder der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Es gibt keine Angaben zur Verblindung von Patienten oder Behandlern.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Angabe zur Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als hoch eingeschätzt.

### **Ascione 2010**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden.

Die Randomisierungsliste wurde per Computer generiert und war für den Prüfarzt nicht zugänglich. Die Patientenzuteilung wurde dem Prüfarzt durch einen unabhängigen Wissenschaftler, der lediglich den HCV-Genotypen der Patienten kannte, um die Randomisierungsliste für HCV-Genotyp 1 oder 4 bzw. die für HCV-Genotyp 2 oder 3 zu verwenden, mitgeteilt. Patienten und Behandler waren nicht verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt.

Sonstige Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

**Bacon 2011**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:2:2 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorherigem Ansprechen (Nonresponse oder Relapse) und HCV-Sub-Genotyp (1a oder 1b).

Da ein IVRS mit Computer-generiertem Randomisierungscode verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet wurde. Patienten und Behandler waren gegenüber der Behandlung mit BOC verblindet.

Es wurden keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden. Auch konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

**Berg 2006**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig und ohne Stratifizierung in Blöcken der Länge 4 den Gruppen zugeteilt wurden.

Es gibt keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungsliste. Da die Randomisierung zentral durchgeführt wurde, wird jedoch von der Verdeckung der Gruppenzuteilung und einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste ausgegangen. Weder Patienten noch Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt.

Sonstige Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

**Brady 2010**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten in gleichen Verhältnissen zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ethnischer Gruppe und fortgeschrittener Lebererkrankung.

Die Randomisierungsliste wurde per Computer generiert und die Verdeckung der Gruppenzuteilung ist durch die zentrale Randomisierung gewährleistet. Weder Patienten noch Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es brachen viele Patienten (43% bzw. 49%) die Studie ab, dies jedoch ungefähr ausgeglichen in den Gruppen.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **Cargnel 2005**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten in gleichen Verhältnissen zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ethnischer Gruppe und fortgeschrittener Lebererkrankung.

Es gibt keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungsliste oder der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Weder Patienten noch Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt.

In der Publikation wurden keine Angaben zur Fallzahlplanung gemacht. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als hoch eingeschätzt.

### **Carrat 2004**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten in gleichen Verhältnissen zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Zentren in Blöcken. Der Randomisierungscode wurde mittels Computer-Zufallszahlen-Generator zur Selektion zufälliger Blocklängen 2, 4, 6 und 8, entwickelt.

Die Randomisierungsliste wurde per Computer generiert und die Verdeckung der Gruppenzuteilung ist durch die zentrale Randomisierung gewährleistet. Die Gruppenzuteilung wurde dem Prüfarzt während der Woche vor der ersten Behandlung mitgeteilt. Virologische und histologische Endpunkte wurden jedoch von gegenüber der Gruppenzuteilung verblindeten Personen bewertet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **Chung 2004**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp (1 vs. andere) und ART (aktuelle Behandlung mit ART vs. keine ART).

Es gibt keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungsliste oder der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Es gibt keine Angaben zur Verblindung von Patienten oder Behandlern.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es werden nur unzureichende Angaben zu Studienabbruchern gemacht.

Die fehlende Angabe zur Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als hoch eingeschätzt.

### **Ciancio 2012**

Die Studie war eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Viruslast ( $<$  vs.  $\geq 800.000$  IU/ml), Vorbehandlung (PEG-IFNa-2a vs. -2b) und histologische bestätigte Zirrhose (ja vs. nein).

Da ein IVRS mit Computer-generiertem Randomisierungscode verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet wurde. Patienten und Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **Crespo 2007**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp (1 oder 4 vs. 2/3) und Geschlecht.

Die Randomisierungssequenz wurde zentral per Computer in einem Gruppen-sequentiellen Design generiert, weswegen von einer adäquaten Erzeugung der Sequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen wird. Weder Patienten noch Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

**Ferenci 2008**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp (2 vs. 3) und Baseline HCV Level ( $\leq$  vs.  $>800.000$  IU/ml) in Blöcken.

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungsliste gemacht. Die Randomisierung wurde allerdings zentral durchgeführt, weswegen von einer Verdeckung der Gruppenzuteilung und der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste ausgegangen werden kann. Es werden keine Angaben zur Verblindung gemacht.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Angabe zur Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

**Fried 2002**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 2:1:2 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp (1 vs. andere) und Land in Blöcken der Länge fünf.

Es gibt keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungsliste oder der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Sponsor, Prüfarzte und Patienten die PEG-IFNa-2a erhielten waren gegenüber der Zuteilung zu RBV oder Placebo verblindet. Aus diesem Grund kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste sowie einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Sonstige Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

**Hadziyannis 2004**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie im 2x2 faktoriellen Design, in der die Patienten im Verhältnis 1:2:1:2 (1:1:1:1 nach Amendment) für HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten mit niedriger Viruslast bzw. 1:1:3:3 (1:1:5:5 nach Amendment) für HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten mit hoher Viruslast zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region in Blöcken. In den Regionen wurden die Patienten nach HCV-Genotyp (1 vs. andere) und HCV Viruslast ( $\leq 2 \times 10^6$  Kopien/ml vs.  $> 2 \times 10^6$  Kopien/ml).

Die Randomisierung wurde zentral durchgeführt, weswegen von einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen wird. Die Randomisierungssequenz wurde per Computer generiert. Patienten und Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Sonstige Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **Hayashi 2012**

Dies ist eine nicht-randomisierte Studie. Die einzelnen Aspekte zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind nicht zutreffend. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt.

### **Hezode 2009**

Die Studie war eine randomisierte, placebo-kontrollierte, partiell doppelblinde Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach selbstberichteter Rasse (schwarz vs. andere) und Körpergewicht (> vs. ≤75 kg) in Blöcken der Länge vier.

Die Randomisierung wurde durch ein zentrales Telefon-basiertes System durchgeführt, weswegen von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen wird. Die Zuteilung zu den Gruppen PR48, T12PR12 und T12PR24 war bis Woche 10 doppelblind.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Sonstige Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **Jacobson 2007**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp (2/3 vs. 1, 4, 5 oder 6) und Fibrose-Score (METAVIR Score F0-F2 vs. F3-F4) in Blöcken der Länge zehn. Kurz nach Start der Studie wurde das Protokoll geändert um eine zufällige Zuteilung zu 24 oder 48 Wochen Behandlung für HCV-Genotyp 2/3 Patienten zu ermöglichen. Das Zuteilungsverhältnis lag bei 3:1.

Die Randomisierungscodes wurden per Computer generiert und die Gruppenzuteilung war verdeckt. Patienten und Behandler waren nicht verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

**Kuboki 2007**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-RNA Level (<500.000, 500.000 bis <850.000, ≥850.000 IU/ml).

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung ist durch die zentrale Randomisierung gegeben. Patienten und Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung zu RBV oder Placebo verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

**Kumada 2012**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte Studie, in der die Patienten im Verhältnis 2:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter und Geschlecht.

Es gibt keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz oder zur Verdeckung der Gruppenzuteilung. Es werden außerdem keine Angaben zur Verblindung gemacht.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Abgabe zur Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als hoch eingeschätzt.

**Kwo 2010**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im ersten Teil im Verhältnis 1:1:1:1 und im zweiten Teil im Verhältnis 1:4 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte im ersten Teil stratifiziert nach selbstberichteter Rasse (schwarz vs. andere) und Zirrhose (ja vs. nein). Im zweiten Teil fand keine Stratifizierung statt.

Die Randomisierungssequenz wurde mittels Computer generiert und an ein zentrales Randomisierungszentrum übermittelt, weswegen von einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen wird. Weder Patienten noch Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet. Die Messung der HCV-RNA wurde jedoch verblindet durch ein unabhängiges Labor durchgeführt.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Die Analysen zum Zusammenhang zwischen SVR und HCV-Genotyp, Nüchternblutglukose und Baseline Thrombozytenzahl waren nicht präspezifiziert. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial in der vorliegenden Fragestellung.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

### **Labarga 2012**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte Studie, in der die Patienten im gleichen Verhältnis zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Weitere Angaben zur Randomisierung wurden nicht gemacht.

Es gibt keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und auch zur Verblindung fehlen Angaben.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Abbrecher der Studie werden nur für beide Gruppen zusammen dargestellt.

Die fehlende Angabe zur Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als hoch eingeschätzt.

### **Lagging 2008**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter, HCV-Genotyp und Zirrhose-Status per Leberbiopsie.

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz oder zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Die Ergebnisse der Randomisierung waren für Patienten und Behandler bis Woche 12 nicht zugänglich. Aus diesem Grund kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste sowie einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **Laguno 2009**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten in gleichen Verhältnissen zufällig den Gruppen zugeteilt wurden.

Die Randomisierungssequenz wurde per Computer generiert, weswegen, trotz fehlender Angaben dazu, auch von einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden kann. Weder Patienten noch Behandler waren verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **Langlet 2009**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp (1 vs. 2/3 vs. 4/5/6), Zirrhose (ja vs. nein) und Vorbehandlung (Therapie-naiv vs. Relapse). Die Randomisierung beinhaltete ein Minimierungsprogramm nach Studienzentrum.

Es gibt keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz oder zur Verdeckung der Gruppenzuteilung. Weder Patienten noch Behandler waren verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als hoch eingeschätzt.

### **Liu 2008**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte in Blöcken der Länge 4 oder 6.

Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Die Randomisierungssequenz wurde per Computer generiert, weswegen auch von einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden kann. Weder Patienten noch Behandler waren verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **Mangia 2010**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden.

Es gibt keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung oder zur Verblindung von Patienten oder Behandler.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Angabe zur Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als hoch eingeschätzt.

### **Manns 2001**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach HCV-Genotyp (1 vs. andere) und Zirrhose-Status (ja vs. nein). Die Randomisierung wurde in den einzelnen Zentren ausgewogen durchgeführt und es wurde eine Blocklänge von drei für jedes Stratum verwendet.

Da die Randomisierung von einem unabhängigen zentralen Randomisierungszentrum durchgeführt wurde, wird davon ausgegangen, dass die Randomisierungsliste adäquat erstellt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt durchgeführt wurde. Weder Patienten noch Behandler waren verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

### **Manns 2011**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden.

Da ein IVRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Weder Patienten noch Behandler waren verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

### **Marcellin 2010**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie, in der die Patienten im Verhältnis 2:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach HCV-Genotyp (2/3 vs. andere), HCV-RNA Titer ( $\leq$  vs.  $>2$  Millionen Kopien/ml) und Baseline Gewicht ( $\leq$  vs.  $>75$  kg) durchgeführt.

Da ein IVRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Patienten und Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **Marcellin 2011**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung wurde mittels permutierten Blöcken und stratifiziert nach HCV-Subtyp (1a vs. 1b) und Baseline HCV-RNA (< vs.  $\geq 800.000$  IU/ml) durchgeführt. Um ausgewogene Gruppen zu gewährleisten, wurde festgelegt, dass kein Subtyp durch mehr als 60% Patienten repräsentiert ist.

Es gibt keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Weder Patienten noch Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als hoch eingeschätzt.

### **McHutchison 2009a**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie, in der die Patienten anfangs im Verhältnis 1:1:1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Weitere Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf die Gruppen T12PR24, T12PR48 und PR48 randomisiert. Die Randomisierung wurde zuerst in Blöcken der Länge vier und anschließend in Blöcken der Länge drei durchgeführt. Es wurde stratifiziert nach selbstberichteter Rasse bzw. Ethnie (schwarz vs. andere) und Baseline Gewicht (> vs.  $\leq 75$  kg).

Es gibt keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Patienten und Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet. Aus diesem Grund kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste sowie einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Sonstige Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

**McHutchison 2009b**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach HCV-RNA Level ( $\leq$  vs.  $>600.000$  IU/ml) und selbstberichteter Rasse (schwarz vs. andere) durchgeführt.

Da ein IVRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Patienten und Behandler waren gegenüber der Zuteilung zu PEG-IFNa-2b verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

**McHutchison 2010**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und partiell doppelblinde Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Rasse bzw. Ethnie (schwarz vs. andere) und vorherigem virologischen Ansprechen (Erreichen oder Nicht-Erreichen einer nicht-nachweisbaren HCV-RNA) durchgeführt. Um ausgewogene Gruppen zu gewährleisten, wurde festgelegt, dass kein Response-Stratum durch mehr als 60% Patienten repräsentiert ist.

Es gibt keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Patienten waren bis Woche 24 gegenüber der Zuteilung zu den Gruppen T12PR24 oder T24PR48 verblindet. Aus diesem Grund kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste sowie einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Sonstige Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

**Meyer-Wyss 2006**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung in Blöcken der Länge 10 durchgeführt.

Es gibt keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz. Da die Randomisierung jedoch zentral durchgeführt wurde kann von einer Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste ausgegangen werden. Weder Patienten und Behandler waren verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **Miyase 2012**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden.

Es gibt keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz oder zur Verdeckung der Gruppenzuteilung. Die Behandler waren jedoch gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet. Aus diesem Grund kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste sowie einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **Muir 2011**

Dies war eine nicht-randomisierte offene Studie. Die Punkte zur Randomisierung sind somit nicht zutreffend. Es fand keine Verblindung statt.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Die Anteile der Therapieabbrucher sind etwas ungleich zwischen den Gruppen verteilt und liegen bei ca. 27% und 41%.

### **Nelson 2010**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung wurde in Blöcken der Länge drei und stratifiziert nach HCV-Genotyp (2 vs. 3) und Baseline HCV-RNA ( $\geq$  vs.  $<800.000$  IU/ml) durchgeführt.

Da ein IVRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Weder Patienten noch Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

**Nelson 2012**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach geografischer Region durchgeführt.

Da ein IVRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Patienten und Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung zu allen Gruppen außer Gruppe C verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Einer Empfehlung des Data Monitoring Committee folgend, wurde die Behandlung mit Balapiravir für Patienten mindestens 12 Wochen damit behandelt wurden, gestoppt. Dementsprechend hat nur ca. die Hälfte dieser Patienten die Behandlung abgeschlossen.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

**Nevens 2010**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Vorbehandlung (Therapie-naiv vs. Relapse nach IFN-Monotherapie vs. Relapse nach IFN/RBV Kombinationstherapie), Zirrhose-Status (ja vs. nein) und Studienzentrum durchgeführt.

Es gibt keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz oder zur Verdeckung der Gruppenzuteilung. Weder Patienten noch Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als hoch eingeschätzt.

**Nimer 2012**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte Studie, in der die Patienten zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Ethnie (Russisch/Jüdisch/Arabisch) durchgeführt.

Es gibt keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz, zur Verdeckung der Gruppenzuteilung oder zur Verblindung gemacht.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Angabe zur Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als hoch eingeschätzt.

### **Pianko 2012**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 3:4:4:4 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung wurde in Blöcken der Länge 15 stratifiziert nach HCV-Genotyp (2 vs. 3) und HCV-RNA Level ( $\leq$  oder  $>800.000$  IU/ml) durchgeführt.

Zur Randomisierung wurde ein IVRS verwendet, die Randomisierungliste wurde demnach adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gegeben. Weder Patienten noch Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Nach einem 6-Monats-Interim Review wurde die Untersuchung der höchsten Dosis von alb-IFN (1.800  $\mu$ g q4wk) nicht weiter verfolgt, da keine zusätzliche Wirksamkeit zu erwarten war.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

### **Poordad 2010**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Baseline Gewicht ( $\leq$  vs.  $>75$  kg) und Baseline HCV-RNA ( $\geq$  vs.  $<780.000$  IU/ml) durchgeführt.

Da ein IVRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungliste und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Weder Patienten noch Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Sonstige Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

**Roberts 2009**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Land und Baseline HCV-RNA ( $\geq$  vs.  $<800.000$  IU/ml) durchgeführt.

Da die Randomisierung zentral und mittels Computer durchgeführt wurde, kann von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Weder Patienten noch Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

**Rodriguez-Torres 2012**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:2 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach geografischer Region, Rasse und Zirrhose-Status per Biopsie (ja vs. nein) durchgeführt.

Da die Randomisierung mittels Computer durchgeführt wurde, kann von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste ausgegangen werden. Da die Randomisierungsliste lediglich dem Sponsor zugänglich war kann auch von einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Patienten und Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung zu RBV oder Placebo verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

**Rossignol 2009**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten zufällig den Gruppen zugeteilt wurden.

Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung wurden nicht gemacht. Da die Randomisierung mittels Computer durchgeführt wurde, kann von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste sowie einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Weder Patienten noch Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet. Allerdings war das Laborpersonal gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

### **Rumi 2010**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach HCV-Genotyp durchgeführt.

Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung wurden nicht gemacht. Da die Randomisierung mittels Computer durchgeführt wurde, kann von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Weder Patienten noch Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet. Allerdings war der Psychiater, der psychologische Depressionen bewertete gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Sonstige Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **Schaefer 2012**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung wurde in Blöcken und stratifiziert nach Alter, Geschlecht und HCV-Genotyp durchgeführt.

Ein unabhängiger Apotheker war für die zentrale Randomisierung per Fax verantwortlich. Es wird somit von einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen. Angaben zur Erzeugung der Randomisierungsliste werden nicht gemacht. Patienten und Behandler waren jedoch gegenüber der Gruppenzuteilung zu Escitalopram oder Placebo verblindet. Aus diesem Grund kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste ausgegangen werden.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **Shiffman 2007**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung wurde in Blöcken der Länge vier und stratifiziert nach HCV-Genotyp und Land durchgeführt.

Da die Randomisierung zentral durchgeführt wurde, kann von der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Es werden keine Angaben zur Erzeugung der

Randomisierungsliste gemacht. Patienten und Behandler waren jedoch gegenüber der Dauer der Behandlung bis Woche 16 verblindet, weswegen von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste ausgegangen werden kann.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **Sjogren 2007**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden.

Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Da die Randomisierungsliste per Computer erstellt wurde, kann jedoch von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Weder Patienten noch Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **Torriani 2004**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach HCV-Genotyp (1 vs. andere), CD4+-Zellzahl ( $<$  vs.  $\geq 200$  Zellen/mm<sup>3</sup>), HIV-Behandlung (ja vs. nein), histologischem Befund der Leberbiopsie (Zirrhose vs. keine Zirrhose), Qualifying-Alaninaminotransferase Quotient (Wert zu Baseline geteilt durch die Obergrenze des Normalwertes (Upper limit of normal, ULN) des Assays) und geografischer Region mittels Pocock-Simon Kovariat-adaptiver Prozedur durchgeführt.

Da die Randomisierung zentral durchgeführt wurde, kann von der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Auch von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste wird ausgegangen. Patienten und Behandler waren gegenüber der Zuteilung zu RBV oder Placebo in den PEG-IFNa-2a-Gruppen verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Sonstige Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

**Yu 2007**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:2 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden.

Da die Randomisierung zentral durchgeführt wurde und die Randomisierungsliste mittels Computer erstellt wurde, kann von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste und Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Weder Patienten noch Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

**Yu 2008**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden.

Da die Randomisierung zentral mittels Telefon durchgeführt wurde und die Randomisierungsliste mittels Computer erstellt wurde, kann von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Weder Patienten noch Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

**Zeuzem 2010**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung wurde in Blöcken der Länge drei und stratifiziert nach BMI ( $\geq$  vs.  $<25$  kg/m<sup>2</sup>), Baseline HCV-RNA ( $\geq$  vs.  $<800.000$  IU/ml) und Rasse (schwarz vs. andere) durchgeführt.

Da ein IVRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Weder Patienten noch Behandler waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Es können keine sonstigen Aspekte identifiziert werden.

Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

### **Zeuzem 2011**

Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie, in der die Patienten im Verhältnis 2:2:1 zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Die Randomisierung wurde in zufällig permutierten Blöcken und stratifiziert nach Baseline HCV-RNA ( $\geq$  vs.  $<800.000$  IU/ml) und vorherigem Response auf PEG-IFN/RBV (kein Response vs. Partial Response vs. Relapse) durchgeführt.

Angaben zur adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste werden nicht gemacht. Da jedoch ein zentralisiertes System zur Randomisierung verwendet wurde, kann von der Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste ausgegangen werden. Patienten und Behandler waren bis Woche 72 gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet. HCV-RNA Messungen waren bis Woche 24 verdeckt.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht eingeschätzt werden, da kein Protokoll vorliegt. Sonstige Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingeschätzt.

### **4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

Tabelle 4-143: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT

<b>Studie</b>	<b>SVR</b>	<b>UE</b>
AI444040	ja	ja
Sherman 2011	ja	ja <sup>a</sup>
Jacobson 2011	ja	ja <sup>a</sup>
Poordad 2011	ja	ja <sup>a</sup>
Abergel 2006	ja	nein <sup>b</sup>
Abu-Mouch 2011	ja	nein <sup>b</sup>
Ascione 2010	ja	nein <sup>b</sup>
Bacon 2011	ja	nein <sup>b</sup>
Berg 2006	ja	nein <sup>b</sup>
Brady 2010	ja	nein <sup>b</sup>
Cargnel 2005	ja	nein <sup>b</sup>
Carrat 2004	ja	nein <sup>b</sup>
Chung 2004	ja	nein <sup>b</sup>
Ciancio 2012	ja	nein <sup>b</sup>
Crespo 2007	ja	nein <sup>b</sup>
Ferenci 2008	ja	nein <sup>b</sup>
Fried 2002	ja	nein <sup>b</sup>
Hadziyannis 2004	ja <sup>c</sup>	nein <sup>b</sup>

<b>Studie</b>	<b>SVR</b>	<b>UE</b>
Hayashi 2012	ja	nein <sup>b</sup>
Hezode 2009	ja	nein <sup>b</sup>
Jacobson 2007	ja	nein <sup>b</sup>
Kuboki 2007	ja	nein <sup>b</sup>
Kumada 2012	ja	nein <sup>b</sup>
Kwo 2010	ja	nein <sup>b</sup>
Labarga 2012	ja	nein <sup>b</sup>
Lagging 2008	ja	nein <sup>b</sup>
Laguno 2009	ja	nein <sup>b</sup>
Langlet 2009	ja	nein <sup>b</sup>
Liu 2008	ja	nein <sup>b</sup>
Mangia 2010	ja	nein <sup>b</sup>
Manns 2001	ja	nein <sup>b</sup>
Manns 2011	ja	nein <sup>b</sup>
Marcellin 2010	ja	nein <sup>b</sup>
Marcellin 2011	ja	nein <sup>b</sup>
McHutchison 2009a	ja	nein <sup>b</sup>
McHutchison 2009b	ja	nein <sup>b</sup>
McHutchison 2010	ja	nein <sup>b</sup>
Meyer-Wyss 2006	ja	nein <sup>b</sup>
Miyase 2012	ja	nein <sup>b</sup>
Muir 2011	ja	nein <sup>b</sup>
Nelson 2010	ja	nein <sup>b</sup>
Nelson 2012	ja	nein <sup>b</sup>
Nevens 2010	ja	nein <sup>b</sup>
Nimer 2012	ja	nein <sup>b</sup>
Pianko 2012	ja	nein <sup>b</sup>
Poordad 2010	ja	nein <sup>b</sup>
Roberts 2009	ja	nein <sup>b</sup>
Rodriguez-Torres 2012	ja	nein <sup>b</sup>
Rosignol 2009	ja	nein <sup>b</sup>
Rumi 2010	ja	nein <sup>b</sup>
Schaefer 2012	ja	nein <sup>b</sup>
Shiffman 2007	ja	nein <sup>b</sup>
Sjogren 2007	ja	nein <sup>b</sup>
Torriani 2004	ja	nein <sup>b</sup>

Studie	SVR	UE
Yu 2007	ja	nein <sup>b</sup>
Yu 2008	ja	nein <sup>b</sup>
Zeuzem 2010	ja	nein <sup>b</sup>
Zeuzem 2011	ja	nein <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Werden nur im MAIC berücksichtigt, nicht in der Bayes-Benchmarking-Analyse. Folgende Ereignisse werden dafür gemeinsam betrachtet da sie alle im Rahmen der Sicherheitsbetrachtung analysiert wurden und pro Studie die gleiche Anzahl Patienten einging: Therapieabbrüche aufgrund UE, UE von besonderem Interesse: Hautausschlag, Anämie, Fatigue, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Übelkeit <sup>b</sup> Da der Endpunkt nicht für einen indirekten Vergleich verwendet wurde, wird er hier, unabhängig davon ob er berichtet wurde, nicht eingeschlossen <sup>c</sup> Publikation wird nicht in die Analyse eingeschlossen		

Tabelle 4-144: Übersicht über zusätzliche Analysen pro Endpunkt

Endpunkt	Analyse	Eingeschlossene Studie
SVR	MAIC	AI444040 (DCV), Jacobson 2011 (TVR), Sherman 2011 (TVR), Poordad 2011 (BOC)
	Bayes-Benchmarking-Analyse	AI444040, Sherman 2011, Jacobson 2011, Poordad 2011, Abergel 2006, Abu-Mouch 2011, Ascione 2010, Bacon 2011, Berg 2006, Brady 2010, Cargnel 2005, Carrat 2004, Chung 2004, Ciancio 2012, Crespo 2007, Ferenci 2008, Fried 2002, Hadziyannis 2004 <sup>a</sup> , Hayashi 2012, Hezode 2009, Jacobson 2007, Kuboki 2007, Kumada 2012, Kwo 2010, Labarga 2012, Lagging 2008, Laguno 2009, Langlet 2009, Liu 2008, Mangia 2010, Manns 2001, Manns 2011, Marcellin 2010, Marcellin 2011, McHutchison 2009a, McHutchison 2009b, McHutchison 2010, Meyer-Wyss 2006, Miyase 2012, Muir 2011, Nelson 2010, Nelson 2012, Nevens 2010, Nimer 2012, Pianko 2012, Poordad 2010, Roberts 2009, Rodriguez-Torres 2012, Rossignol 2009, Rumi 2010, Schaefer 2012, Shiffman 2007, Sjogren 2007, Torriani 2004, Yu 2007, Yu 2008, Zeuzem 2010, Zeuzem 2011
UE	MAIC	AI444040 (DCV), Jacobson 2011 (TVR), Sherman 2011 (TVR), Poordad 2011 (BOC)
<sup>a</sup> Publikation wurde durch die Literaturrecherche im Bayes-Benchmarking Bericht identifiziert und eingeschlossen. Da jedoch laut Bayes-Benchmarking Bericht keine Ergebnisse zur SVR <sub>24</sub> dargestellt wurden, wurde diese Publikation nicht in der Analyse berücksichtigt. BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse.		

**4.3.2.3.3.1 Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-145: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den MAIC und die Bayes-Benchmarking-Analyse herangezogen wurden (SVR)

Anzahl Studien	Studie	DCV/SOF±RBV	TVR/PEG-IFNa/RBV	BOC/PEG-IFNa/RBV	PEG-IFNa/RBV
1	AI444040 <sup>a</sup>	•			
2	MAIC <sup>b</sup> : Sherman 2011 Jacobson 2011		•		
1	MAIC <sup>b</sup> : Poordad 2011			•	
57	Bayes-Benchmarking <sup>c</sup> : Sherman 2011 Jacobson 2011 Abergel 2006 Abu-Mouch 2011 Ascione 2010 Bacon 2011 Berg 2006 Brady 2010 Cargnel 2005 Carrat 2004 Chung 2004 Ciancio 2012 Crespo 2007 Ferenci 2008 Fried 2002 Hadziyannis 2004 <sup>d</sup> Hayashi 2012 Hezode 2009 Jacobson 2007 Kuboki 2007 Kumada 2012 Kwo 2010 Labarga 2012 Lagging 2008 Laguno 2009 Langlet 2009 Liu 2008 Mangia 2010 Manns 2001		•	•	•

Anzahl Studien	Studie	DCV/SOF±RBV	TVR/PEG-IFNa/RBV	BOC/PEG-IFNa/RBV	PEG-IFNa/RBV
	Manns 2011				
	Marcellin 2010				
	Marcellin 2011				
	McHutchison 2009a				
	McHutchison 2009b				
	McHutchison 2010				
	Meyer-Wyss 2006				
	Miyase 2012				
	Muir 2011				
	Nelson 2010				
	Nelson 2012				
	Nevens 2010				
	Nimer 2012				
	Pianko 2012				
	Poordad 2010				
	Poordad 2011				
	Roberts 2009				
	Rodriguez-Torres 2012				
	Rossignol 2009				
	Rumi 2010				
	Schaefer 2012				
	Shiffman 2007				
	Sjogren 2007				
	Torriani 2004				
	Yu 2007				
	Yu 2008				
	Zeuzem 2010				
	Zeuzem 2011				
<p><sup>a</sup> In der Studie wurde kein Vergleich gegen eine andere Therapie durchgeführt, welche sich als Brückenkomparator geeignet hätte. Aufgrund der vorliegenden Ausnahmekonstellation, die der G-BA auch schon bei SOF festgestellt hat, ist eine unkontrollierte Studie hier jedoch aussagekräftig hinsichtlich des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels. Dennoch wurde ein MAIC und eine Bayes-Benchmarking-Analyse durchgeführt. Dazu wurde jeweils kein Brückenkomparator verwendet.</p> <p><sup>b</sup> Der MAIC wurde ohne Brückenkomparator durchgeführt; stattdessen wurde eine Adjustierung der Baseline-Charakteristika vorgenommen (Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.6)</p> <p><sup>c</sup> In der Bayes-Benchmarking-Analyse wurden die Informationen aus den Studien verwendet um eine Schwelle für die SVR<sub>24</sub> zu berechnen, die unter Behandlung mit einer neuen Therapie mindestens erreicht werden muss, um mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit eine Überlegenheit gegenüber TVR/PEG-IFNa/RBV, BOC/PEG-IFNa/RBV oder PEG-IFNa/RBV zeigen zu können. Ein Vergleich zwischen den Behandlungen mit TVR/PEG-IFNa/RBV, BOC/pEG-IFNa/RBV und/oder PEG-IFNa/RBV war nicht das Ziel der Analyse.</p> <p><sup>d</sup> Publikation wurde durch die Literaturrecherche im Bayes-Benchmarking Bericht identifiziert und eingeschlossen. Da jedoch laut Bayes-Benchmarking Bericht keine Ergebnisse zur SVR<sub>24</sub> dargestellt wurden, wurde diese Publikation nicht in der Analyse berücksichtigt.</p>					

In der Studie AI444040 wurde kein Vergleich gegen eine andere Therapie durchgeführt, welche sich als Brückenkomparator geeignet hätte. Aufgrund der vorliegenden Ausnahmekonstellation, die der G-BA auch schon bei SOF festgestellt hat (G-BA, 2014), ist eine unkontrollierte Studie hier jedoch aussagekräftig hinsichtlich des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels. Dennoch wurde ein MAIC und eine Bayes-Benchmarking-Analyse durchgeführt. Dazu wurde jeweils kein Brückenkomparator verwendet (Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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

Tabelle 4-146: Operationalisierung von dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<b>Studien mit DCV</b>	
AI444040	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA (HCV-RNA < LLOQ und TND) zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Roche COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 mit einer Nachweisgrenze von 10 IU/ml
<b>Studien für den MAIC</b>	
Sherman 2011 (TVR)	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA (HCV-RNA < LLOQ und TND) zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der COBAS TaqMan assay (Roche Molecular Systems, version 2.0) mit einer Nachweisgrenze von 10-15 IU/ml
Jacobson 2011 (TVR)	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA (HCV-RNA < LLOQ und TND) zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der COBAS TaqMan HCV-RNA assay, version 2.0 (Roche) mit einer Nachweisgrenze von 10 IU/ml
Poordad 2011 (BOC)	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA (HCV-RNA < LLOQ und TND) zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der TaqMan 2.0 assay (Roche Diagnostics) mit einer Nachweisgrenze von 9,3 IU/ml
<b>Zusätzliche Studien für die Bayes-Benchmarking-Analyse</b>	
Abergel 2006	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Amplicor Test (Roche Diagnostic Systems, France) mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml
Abu-Mouch 2011	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der COBAS Taq Man HCV assay, version 1.0 (Roche Molecular Systems) mit einer Nachweisgrenze von 10 IU/ml
Ascione 2010	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Cobas Amplicor HCV Test v2.0 (Roche Diagnostics, Hoffmann-LaRoche, Basel, Switzerland) mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml
Bacon 2011	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der TaqMan 2.0 assay (Roche Diagnostics) mit einer Nachweisgrenze von 9,3 IU/ml
Berg 2006	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Amplicor HCV (Roche Molecular Systems) mit

Studie	Operationalisierung
	einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml
Brady 2010	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Es wurden keine Angaben zum verwendeten Test oder der Nachweisgrenze gemacht
Cargnel 2005	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Cobas Amplicor HCV Monitor v2.0 (Roche Diagnostics, Nutley, NJ, USA) mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml
Carrat 2004	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Amplicor 2.0 HCV Monitor (Roche Diagnostics Systems, Basel, Switzerland) mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml
Chung 2004	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Roche Cobas Amplicor 2.0 mit einer Nachweisgrenze von 60 IU/ml
Ciancio 2012	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Amplicor HCV qualitative, version 2.0 (Cobas – Roche, Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland) mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml
Crespo 2007	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Cobas Amplicor HCV v2.0; (Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ, USA) mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml
Ferenci 2008	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Cobas Amplicor HCV Test v.2.0 mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml
Fried 2002	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Cobas Amplicor HCV Test, version 2.0 mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml
Hadziyannis 2004 <sup>a</sup>	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Cobas Amplicor HCV Test, version 2.0 mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml
Hayashi 2012	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der COBAS TaqMan HCV test (Roche Diagnostics Co. Ltd., Tokyo, Japan) mit einer Nachweisgrenze von 1,2 log <sub>10</sub> IU/ml
Hezode 2009	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der COBAS TaqMan HCV assay, version 1.0 (Roche Molecular Systems) mit einer Nachweisgrenze von 10 IU/ml
Jacobson 2007	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der TaqMan (Applied Biosystems, Foster City, CA) mit einer Nachweisgrenze von 125 IU/ml
Kuboki 2007	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Cobas Amplicor HCV Test, v2.0 mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml
Kumada 2012	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der COBAS TaqMan HCV test (Roche Diagnostics, Tokyo, Japan) mit einer Nachweisgrenze von 1,2 log <sub>10</sub> IU/ml
Kwo 2010	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Roche Cobas TaqMan mit einer Nachweisgrenze von 15 IU/ml

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

Studie	Operationalisierung
Labarga 2012	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der COBAS TaqMan; Roche mit einer Nachweisgrenze von 10 IU/ml
Lagging 2008	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Cobas AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV test (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ) mit einer Nachweisgrenze von 15 IU/ml
Laguno 2009	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Versant HCV-RNA Qualitative Assay (Siemens Medical Solutions Diagnostics) mit einer Nachweisgrenze von 30 IU/ml
Langlet 2009	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der AMPLICOR HCV Test v2.0 mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml
Liu 2008	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Cobas TaqMan HCV Test, version 2.0 (Roche Diagnostics) mit einer Nachweisgrenze von 25 IU/ml
Mangia 2010	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der TaqMan® 1.0 assay (Roche Diagnostics) mit einer Nachweisgrenze von 10 IU/ml
Manns 2001	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde ein Test des National Genetics Institute (Los Angeles, CA, USA) mit einer Nachweisgrenze von 100 IU/ml
Manns 2011	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde ein Test mit variierender Nachweisgrenze zwischen 10 und 640 IU/ml
Marcellin 2010	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der NGI SuperQuant assay mit einer Nachweisgrenze von 100 IU/ml
Marcellin 2011	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der COBAS TaqMan HCV assay, version 2.0 (Roche Molecular Systems Inc, Branchburg, NJ) mit einer Nachweisgrenze von 10 IU/ml
McHutchison 2009a	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der COBAS TaqMan HCV assay, version 1.0 (Roche Molecular Systems) mit einer Nachweisgrenze von 10 IU/ml
McHutchison 2009b	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Cobas TaqMan assay (Roche) mit einer Nachweisgrenze von 27 IU/ml
McHutchison 2010	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der COBAS TaqMan HCV assay, version 1.0 (Roche Molecular Systems) mit einer Nachweisgrenze von 10 IU/ml
Meyer-Wyss 2006	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Amplicor® HCV Monitor™ (Institute of Medical Microbiology, University of Basel, Switzerland) mit einer Nachweisgrenze von 600 Kopien/ml
Miyase 2012	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Cobas TaqMan assay (Roche Diagnostics, Tokyo, Japan). Eine Nachweisgrenze wurde nicht angegeben

Studie	Operationalisierung
Muir 2011	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der COBAS TaqMan HCV test, v. 2.0 mit einer Nachweisgrenze von 25 IU/ml
Nelson 2010	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der COBAS Ampliprep/COBAS TaqMan HCV Test, F. Hoffmann-La Roche Ltd mit einer Nachweisgrenze von 15 IU/ml
Nelson 2012	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde ein Test mit einer Nachweisgrenze von 15 IU/ml
Nevens 2010	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Roche Amplicor™ HCV Test, v2.0 (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ) mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml
Nimer 2012	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der COBAS Taq Man HCV assay, version 1.0 (Roche Molecular Systems, Israel) mit einer Nachweisgrenze von 10 IU/ml
Pianko 2012	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der CE-marked COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan® HCV test (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) mit einer Nachweisgrenze von 20 IU/ml
Poordad 2010	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde ein Test mit einer Nachweisgrenze von 39 IU/ml
Roberts 2009	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Roche Ampliprep/Cobas TaqMan HCV Test mit einer Nachweisgrenze von 15 IU/ml
Rodriguez-Torres 2012	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der COBAS TaqMan HCV test (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) mit einer Nachweisgrenze von 20 IU/ml
Rossignol 2009	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Bayer Versant v. 3.0 (Bayer, Tarrytown, NY) mit einer Nachweisgrenze von 615 IU/ml und der Abbott m2000 (Abbott, Des Plaines, IL) mit einer Nachweisgrenze von 12 IU/ml. Nicht-nachweisbare HCV-RNA musste durch beide Tests bestätigt sein
Rumi 2010	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der COBAS Amplicor HCV test version 2.0 (Roche Diagnostics) mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml
Schaefer 2012	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der COBAS TaqMan HCV Monitor Test (Roche). Eine Nachweisgrenze wurde nicht angegeben
Shiffman 2007	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Cobas Amplicor HCV Test, version 2.0 mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml
Sjogren 2007	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde ein polymerase chain reaction test (National Genetics Institute) mit einer Nachweisgrenze von 100 IU/ml
Torriani 2004	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Cobas Amplicor HCV Test, version 2.0 (Roche Diagnostics) mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml
Yu 2007	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Cobas Amplicor Hepatitis C Virus Test, V.2.0

Studie	Operationalisierung
	(Roche Diagnostics, Branchburg, New Jersey, USA) mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml
Yu 2008	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der Cobas Amplicor Hepatitis C Virus Test, version 2.0 (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ) mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml
Zeuzem 2010	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der COBAS Ampliprep/COBAS Taqman HCV Test (Hoffman-La Roche Ltd) mit einer Nachweisgrenze von 15 IU/ml
Zeuzem 2011	SVR <sub>24</sub> , definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 nach Ende der Behandlung. Verwendet wurde der COBAS TaqMan assay (Roche), version 2.0 mit einer Nachweisgrenze von 10 IU/ml
<p><sup>a</sup> Publikation wurde durch die Literaturrecherche im Bayes-Benchmarking Bericht identifiziert und eingeschlossen. Da jedoch laut Bayes-Benchmarking Bericht keine Ergebnisse zur SVR<sub>24</sub> dargestellt wurden, wurde diese Publikation nicht in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die angegebenen Nachweisgrenzen wurden aus den hier zitierten Referenzen entnommen.</p>	

*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 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) in RCT für weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>Studien mit DCV</b>						
AI444040	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>Studien für den MAIC</b>						
Sherman 2011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jacobson 2011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Poordad 2011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Zusätzliche Studien für die Bayes-Benchmarking-Analyse</b>						
Abergel 2006	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
Abu-Mouch 2011	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
Ascione 2010	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Bacon 2011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Berg 2006	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Brady 2010	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Cargnel 2005	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Carrat 2004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Chung 2004	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
Ciancio 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Crespo 2007	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Ferenci 2008	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
Fried 2002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Hadziyannis 2004 <sup>a</sup>	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Hayashi 2012	n.z.	n.z.	n.z.	ja	ja	n.z.
Hezode 2009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jacobson 2007	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Kuboki 2007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Kumada 2012	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
Kwo 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Labarga 2012	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
Lagging 2008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Laguno 2009	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Langlet 2009	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Liu 2008	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Mangia 2010	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
Manns 2001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Manns 2011	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Marcellin 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Marcellin 2011	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
McHutchison 2009a	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
McHutchison 2009b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
McHutchison 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Meyer-Wyss	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
2006						
Miyase 2012	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
Muir 2011	n.z.	n.z.	n.z.	ja	ja	n.z.
Nelson 2010	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Nelson 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Nevens 2010	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Nimer 2012	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
Pianko 2012	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Poordad 2010	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Roberts 2009	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Rodriguez-Torres 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Rossignol 2009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Rumi 2010	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schaefer 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Shiffman 2007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sjogren 2007	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Torriani 2004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Yu 2007	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Yu 2008	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Zeuzem 2010	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Zeuzem 2011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<sup>a</sup> Publikation wurde durch die Literaturrecherche im Bayes-Benchmarking Bericht identifiziert und eingeschlossen. Da jedoch laut Bayes-Benchmarking Bericht keine Ergebnisse zur SVR <sub>24</sub> dargestellt wurden, wurde diese Publikation nicht in der Analyse berücksichtigt.						

**AI444040**

Bei der Erhebung des Endpunkts SVR waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt anhand der modifizierten ITT-Population (alle behandelten Patienten) beziehungsweise anhand aller beobachteten Werte zum Erhebungszeitpunkt erhoben wurde. Fehlt der Wert zu Woche 12 beziehungsweise 24 wird dieser Patient als Nonresponder gewertet.

Der Endpunkt wurde operationalisiert als dauerhaftes virologisches Ansprechen durch Erreichen einer nicht-nachweisbaren HCV-RNA nach 12 bzw. 24 Wochen nach Ende der Behandlung. Zur Messung der Plasma HCV-RNA-Konzentration wurde der Roche COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 verwendet, welcher eine Quantifizierbarkeitsgrenze von 25 IU/ml und eine Nachweisgrenze von 10 IU/ml aufweist.

Im Folgenden wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene der für den MAIC und die Bayes-Benchmarking-Analyse eingeschlossenen Studien bewertet. Dabei wird jeweils die komplette Studie zugrunde gelegt.

### **Sherman 2011**

Bei der Erhebung des Endpunkts SVR waren die Endpunkterheber verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Der Endpunkt wurde operationalisiert als dauerhaftes virologisches Ansprechen durch Erreichen einer nicht-nachweisbaren HCV-RNA nach 24 Wochen nach Ende der Behandlung. Zur Messung der Plasma HCV-RNA-Konzentration wurde der COBAS TaqMan assay (Roche Molecular Systems, version 2.0) mit einer Nachweisgrenze von 10-15 IU/ml verwendet<sup>17</sup>.

### **Jacobson 2011**

Bei der Erhebung des Endpunkts SVR waren die Endpunkterheber verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Der Endpunkt wurde operationalisiert als dauerhaftes virologisches Ansprechen durch Erreichen einer nicht-nachweisbaren HCV-RNA nach 24 Wochen nach Ende der Behandlung. Zur Messung der Plasma HCV-RNA-Konzentration wurde der COBAS TaqMan HCV-RNA assay, version 2.0 (Roche) mit einer Nachweisgrenze von 10 IU/ml verwendet.

### **Poordad 2011**

Bei der Erhebung des Endpunkts SVR waren die Endpunkterheber verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Der Endpunkt wurde operationalisiert als dauerhaftes virologisches Ansprechen durch Erreichen einer nicht-nachweisbaren HCV-RNA nach 24 Wochen nach Ende der Behandlung.

---

<sup>17</sup> Die angegebene Nachweisgrenze wurde aus der hier zitierten Referenz entnommen.

Zur Messung der Plasma HCV-RNA-Konzentration wurde der TaqMan 2.0 assay (Roche Diagnostics) mit einer Nachweisgrenze von 9,3 IU/ml verwendet<sup>18</sup>.

### **Abergel 2006**

In der Publikation werden keine Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht. Die fehlende Angabe zur Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Abu-Mouch 2011**

In der Publikation werden keine Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht. Die fehlende Angabe zur Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund unzureichender Angaben als hoch bewertet wurde, wird auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch bewertet.

### **Ascione 2010**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist,

---

<sup>18</sup> Die angegebene Nachweisgrenze wurde aus der hier zitierten Referenz entnommen.

dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Bacon 2011**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Berg 2006**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Brady 2010**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

**Cargnel 2005**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund unzureichender Angaben als hoch bewertet wurde, wird auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch bewertet.

**Carrat 2004**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

**Chung 2004**

In der Publikation werden keine Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht. Die fehlende Angabe zur Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund unzureichender Angaben als hoch bewertet wurde, wird auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch bewertet.

**Ciancio 2012**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt

wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Crespo 2007**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Ferenci 2008**

In der Publikation werden keine Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht. Die fehlende Angabe zur Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Fried 2002**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Hadziyannis 2004**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Die Publikation wurde durch die Literaturrecherche im Bayes-Benchmarking Bericht identifiziert und eingeschlossen. Da jedoch laut Bayes-Benchmarking Bericht keine Ergebnisse zur SVR<sub>24</sub> dargestellt wurden, wurde diese Publikation nicht in der Analyse berücksichtigt.

### **Hayashi 2012**

Da dies keine kontrollierte Studie ist, wird keine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

### **Hezode 2009**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Jacobson 2007**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der

bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Kuboki 2007**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Kumada 2012**

In der Publikation werden keine Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht. Die fehlende Angabe zur Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund unzureichender Angaben als hoch bewertet wurde, wird auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch bewertet.

### **Kwo 2010**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

**Labarga 2012**

In der Publikation werden keine Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht. Die fehlende Angabe zur Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund unzureichender Angaben als hoch bewertet wurde, wird auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch bewertet.

**Lagging 2008**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

**Laguno 2009**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

**Langlet 2009**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der

Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund unzureichender Angaben als hoch bewertet wurde, wird auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch bewertet.

### **Liu 2008**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Mangia 2010**

In der Publikation werden keine Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht. Die fehlende Angabe zur Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund unzureichender Angaben als hoch bewertet wurde, wird auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch bewertet.

### **Manns 2001**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat

umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Manns 2011**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Marcellin 2010**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Marcellin 2011**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund unzureichender Angaben als hoch bewertet wurde, wird auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch bewertet.

**McHutchison 2009a**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

**McHutchison 2009b**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

**McHutchison 2010**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

**Meyer-Wyss 2006**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Zwar wurde das Per-Protokoll-Set verwendet, der Unterschied zum ITT-Set war jedoch laut Publikation marginal, so dass dies keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer

ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Miyase 2012**

In der Publikation werden keine Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht. Die fehlende Angabe zur Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Muir 2011**

Da dies keine kontrollierte Studie ist, wird keine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

### **Nelson 2010**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

**Nelson 2012**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

**Nevens 2010**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund unzureichender Angaben als hoch bewertet wurde, wird auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch bewertet.

**Nimer 2012**

In der Publikation werden keine Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber gemacht. Die fehlende Angabe zur Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund unzureichender Angaben als hoch bewertet wurde, wird auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch bewertet.

**Pianko 2012**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese

Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Poordad 2010**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Roberts 2009**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Rodriguez-Torres 2012**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen

Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Rossignol 2009**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Rumi 2010**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Schaefer 2012**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Shiffman 2007**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten

Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Sjogren 2007**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Torriani 2004**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

### **Yu 2007**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

**Yu 2008**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

**Zeuzem 2010**

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung der Patienten als Responder oder Non-Responder, da diese Kategorisierung auf Laboruntersuchungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

**Zeuzem 2011**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer zufälligen Zuteilung in der Analyse berücksichtigt wurden. Obwohl kein Studienprotokoll vorliegt kann nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden, da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Für die MAIC- und Bayes-Benchmarking-Analyse wurden teilweise nicht alle oder lediglich eine Gruppe aus manchen Studien zur Analyse herangezogen. Generell kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Aussagesicherheit der Endpunkte der einzelnen Studien bei einem solchen Vorgehen vollständig erhalten bleibt. Eine Bewertung des

Verzerrungspotenzials der jeweils kompletten Analyse anhand der Vorgaben im Rahmen der Nutzenbewertung ist hier nicht möglich. Die SVR stellt jedoch einen validierten und objektiven Parameter dar, der in allen Studien mittels standardisierter Methoden erhoben und bewertet wurde. Es kann hier somit insgesamt, v.a. unter Berücksichtigung einer solchen Vielzahl an Evidenz und aufgrund der Verwendung geeigneter statistischer Modelle, davon ausgegangen werden, dass die basierend auf diesen Studien berechnete Benchmark sowie der Vergleich mittels MAIC-Methode, aussagesichere Ergebnisse liefert.

*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 Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose

Tabelle 4-148: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) N / n (%)	
	SVR <sub>12</sub>	44	44 (100,0)	44	39 (88,6)	82
SVR <sub>24</sub>	44	43 (97,7)	44	41 (93,2)	82	77 (93,9)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

In Tabelle 4-148 werden die gepoolten Gruppen nach HCV-Genotyp und Behandlungsdauer getrennt dargestellt. Die SVR-Raten liegen für Therapie-naive Patienten mit HCV-Genotyp 1a/1b-Infektion bei 100% hinsichtlich der SVR<sub>12</sub> und bei 97,7% hinsichtlich der SVR<sub>24</sub> bei einer 24-wöchigen Behandlungsdauer. Therapie-naive Patienten mit HCV-Genotyp 2/3 erreichen eine SVR<sub>12</sub>-Rate von 88,6% und eine SVR<sub>24</sub>-Rate von 93,2%. Für Therapie-naive Patienten mit HCV-Genotyp 1a/1b-Infektion und 12-wöchige Behandlungsdauer liegt die SVR<sub>12</sub>-Rate bei 97,6% und die SVR<sub>24</sub>-Rate bei 93,9%.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Gruppen separat beschrieben.

Tabelle 4-149: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe A (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		Gruppe C (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)	
	SVR <sub>12</sub>	15	15 (100,0)	16	14 (87,5)	14
SVR <sub>24</sub>	15	14 (93,3)	16	14 (87,5)	14	14 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Alle 15 Patienten der Gruppe A der Therapie-naiven Patienten mit HCV-Genotyp 1a/1b-Infektion mit einer SOF-Lead-in-Phase erreichten eine SVR<sub>12</sub>. Ein Patient dieser Gruppe erreichte die SVR<sub>24</sub> nicht. Da in einer Sequenzanalyse zum Zeitpunkt des Relapse eine vom ursprünglichen Virus abweichende Sequenz nachwies wurde und keine Resistenzen gegen DCV oder SOF vorlagen, wird davon ausgegangen, dass es sich in diesem Patienten um eine neue Infektion handelt.

In der Gruppe der Therapie-naiven Patienten mit HCV-Genotyp 2/3-Infektion mit einer SOF-Lead-in-Phase (Gruppe B) erreichten 14 von 16 Patienten die SVR<sub>12</sub> und die SVR<sub>24</sub>, wobei ein Patient einen Relapse zur Follow-up-Woche 4 erlitt. Ein weiterer Patient bekam eine Notfallmedikation bestehend aus PEG-IFNa und RBV zusätzlich zur Studienmedikation ab Behandlungswoche 12 für 24 Wochen. Aus diesem Grund wurde dieser Patient als Nonresponder eingestuft, obwohl er zur Follow-up-Woche 24 das Kriterium HCV-RNA <LLOQ und TND erreichte.

Sowohl die SVR<sub>12</sub> als auch die SVR<sub>24</sub> wurde von allen 14 Therapie-naiven Patienten mit HCV-Genotyp 1a/1b-Infektion mit 24-wöchiger Behandlungsdauer (Gruppe C) erreicht.

Tabelle 4-150: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		Gruppe E (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)		Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)	
	SVR <sub>12</sub>	14	13 (92,9)	15	15 (100,0)	14
SVR <sub>24</sub>	14	14 (100,0)	15	15 (100,0)	14	13 (92,9)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

13 von 14 der Therapie-naiven HCV-Genotyp 2/3-infizierten Patienten (Gruppe D) erreichten die SVR<sub>12</sub>, ein Patient erreichte lediglich das Kriterium HCV-RNA <LLOQ und TD. Die SVR<sub>24</sub> wurde von allen Patienten in dieser Gruppe erreicht.

Alle 15 Patienten in der Gruppe der Therapie-naiven Patienten mit HCV-Genotyp 1a/1b-Infektion mit 24-wöchiger Behandlungsdauer in Kombination mit RBV (Gruppe E) erreichten sowohl die SVR<sub>12</sub> als auch die SVR<sub>24</sub>.

In der Gruppe F der Therapie-naiven Patienten mit HCV-Genotyp 2/3-Infektion mit 24-wöchiger Behandlungsdauer in Kombination mit RBV erreichten 12 von 14 Patienten die SVR<sub>12</sub>, bei zwei Patienten fehlt der entsprechende Wert zur Follow-up-Woche 12. Einer dieser Patienten wies allerdings zur Follow-up-Woche 24 einen gültigen Wert auf und erreichte hier die SVR<sub>24</sub>. Somit gibt es hinsichtlich der SVR<sub>24</sub> in dieser Gruppe eine SVR-Rate von 92,9%.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gruppen G und H, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe G (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) N / n (%)		Gruppe H (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen, /RBV) N / n (%)	
	SVR <sub>12</sub>	41	41 (100,0)	41
SVR <sub>24</sub>	41	39 (95,1)	41	38 (92,7)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

In der Gruppe G der Therapie-naiven Patienten mit HCV-Genotyp 1a/1b-Infektion mit 12-wöchiger Behandlungsdauer erreichten alle 41 Patienten eine SVR<sub>12</sub>. Bezüglich der SVR<sub>24</sub> beträgt die SVR-Rate 95,1%, da hier für zwei Patienten dieser Gruppe zur Follow-up-Woche 24 kein Wert erhoben wurde. Allerdings haben diese beiden Patienten zur Follow-up-Woche 36 einen gültigen Wert und erreichen hier das Kriterium HCV-RNA <LLOQ und TND.

In der Gruppe H der Therapie-naiven Patienten mit HCV-Genotyp 1a/1b-Infektion mit 12-wöchiger Behandlungsdauer in Kombination mit RBV erreichten 39 von 41 Patienten (95,1%) die SVR<sub>12</sub>. Bei zwei Patienten fehlte der entsprechende Wert zur Follow-up-Woche 12, einer dieser beiden Patienten wies allerdings zur Follow-up-Woche 24 wieder einen gültigen Wert auf und erreichte das entsprechende Responsekriterium. Die SVR<sub>24</sub> wurde in dieser Gruppe von 92,7% der Patienten erreicht, bei drei Patienten fehlte der entsprechende Wert. Ein Patient wies zur Follow-up-Woche 36 wieder einen gültigen Wert auf und erreichte hierbei das entsprechende Kriterium HCV-RNA <LLOQ und TND.

Über alle Gruppen der Therapie-naiven Patienten bestehen SVR-Raten von mindestens 85,7%, teilweise liegen diese bei 100%.

Tabelle 4-152: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, gepoolte Gruppe mit GT2/3 getrennt nach HCV-Genotyp, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)	
	GT2 N=26	GT3 N=18
SVR <sub>12</sub>	23 (88,5)	16 (88,9)
SVR <sub>24</sub>	25 (96,2)	16 (88,9)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Tabelle 4-153: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, Gruppen mit GT2/3 getrennt nach HCV-Genotyp, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, mit SOF-Lead-in- Phase) n (%)		Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)	
	GT2 N=9	GT3 N=7	GT2 N=8	GT3 N=6	GT2 N=9	GT3 N=5
SVR <sub>12</sub>	9 (100,0)	5 (71,4)	7 (87,5)	6 (100,0)	7 (77,8)	5 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	9 (100,0)	5 (71,4)	8 (100,0)	6 (100,0)	8 (88,9)	5 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

In Tabelle 4-152 und Tabelle 4-153 werden die SVR-Raten für die gepoolte Population BDF sowie für die Gruppen B, D und F getrennt nach HCV-Genotypen (Genotyp 2 und 3) dargestellt.

In der gepoolten Population BDF erreichten 88,5% der HCV-Genotyp 2-infizierten Patienten die SVR<sub>12</sub> und 96,2% die SVR<sub>24</sub>. Die entsprechenden SVR-Raten bei Patienten mit HCV-Genotyp 3 liegen jeweils bei 88,9%.

In Gruppe B mit einer SOF-Lead-in-Phase erreichen 100% der HCV-Genotyp 2-infizierten Patienten und 71,4% der HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten die SVR<sub>12</sub>- bzw. SVR<sub>24</sub>-Rate.

In Gruppe D mit 24-wöchiger Behandlung mit DCV erreichten sieben von acht Patienten (87,5%) mit HCV-Genotyp 2 und alle sechs Patienten mit HCV-Genotyp 3 das SVR<sub>12</sub>-Kriterium. Die entsprechende SVR-Rate nach 24 Wochen liegt sowohl bei Patienten mit HCV-Genotyp 2- als auch bei Genotyp 3-infizierten Patienten bei 100%.

In Gruppe F mit 24-wöchiger Behandlung mit DCV/RBV erreichten sieben von neun Patienten (77,8%) die SVR<sub>12</sub> und acht von neun Patienten (88,9%) die SVR<sub>24</sub>. Die entsprechenden SVR-Raten liegen bei HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten bei 100%.

#### **Anwendung der MAIC-Methode zum Vergleich von DCV/SOF±RBV vs. TVR/PEG-IFNa/RBV bei HCV-Genotyp 1-infizierten Therapie-naiven Patienten**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der MAIC Methode zum Vergleich von DCV/SOF±RBV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR/PEG-IFNa/RBV hinsichtlich der Wirksamkeit dargestellt. Dazu wird die SVR<sub>24</sub> näher betrachtet. Da die relevanten Studienarme aus den Publikationen Jacobson 2011 und Sherman 2011 im MAIC

(DCV/SOF±RBV vs. TVR/PEG-IFNa/RBV) gepoolt verwendet werden, werden die Einzelergebnisse separat dargestellt.

Tabelle 4-154: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien für den MAIC, zVT TVR, modifizierte ITT-Population [Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation])

<b>Studie</b>					
Endpunkt					
<b>Sherman 2011</b>					
	<b>Randomisiert zu TVR12+PR24</b> N / n (%)	<b>Randomisiert zu TVR12+PR48</b> N / n (%)	<b>Zugeteilt zu TVR12+PR48<sup>1</sup></b> N / n (%)	<b>Behandlung abgebrochen vor Behandlungswoche 20</b> N / n (%)	<b>Gesamt</b> N / n (%)
SVR <sub>24</sub>	162 149 (92,0)	160 140 (87,5)	118 76 (64,4)	100 23 (23,0)	540 388 (71,9)
<b>Jacobson 2011</b>					
	<b>Randomisiert zu TVR12+PR24/36<sup>2</sup></b>				
SVR <sub>24</sub>	363 271 (74,7)				
<p>1: Patienten mit detektierbarer RNA zu Woche 4 und 12 bekamen PEG-IFNa-2a/RBV für 48 Wochen, Patienten mit undetektierbarer RNA zu Woche 4 und 12 werden randomisiert zu PEG-IFNa/RBV für 24 oder 48 Wochen</p> <p>2: Patienten mit detektierbarer RNA zu Woche 4 und 12 bekamen PEG-IFNa-2a/RBV für 48 Wochen, Patienten mit undetektierbarer RNA zu Woche 4 und 12 bekamen PEG-IFNa-2a/RBV für 24 Wochen</p> <p>PEG-IFNa-2a: Pegyliertes Interferon alfa 2a; PR24/48: PEG-IFNa-2a/RBV für 24/48 Wochen; RBV: Ribavirin; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response); TVR12: Telaprevir für 12 Wochen</p>					

Aus der Studie Sherman 2011 werden alle vier Studiengruppen in die Analyse eingeschlossen, da in jeder Studiengruppe TVR für 12 Wochen gegeben wird. Insgesamt erreichen hier 71,9% der Patienten das Kriterium SVR<sub>24</sub>. Aus der Studie Jacobson 2011 wird die Studiengruppe extrahiert, in dem TVR für 12 Wochen gegeben wird. Die Gruppe in der TVR für 8 Wochen gegeben wurde, wird ausgeschlossen, da diese Behandlung nicht zulassungskonform ist. 74,7% der Patienten erreichten in dieser Studie die SVR<sub>24</sub>.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Für den MAIC von DCV/SOF±RBV gegen TVR/PEG-IFNa/RBV wurde die gesamte Population aus der Studie Sherman 2011 mit der zulassungskonformen Gruppe der Studie Jacobson 2011 gepoolt. Im Bereich HCV kann aufgrund der Ähnlichkeit der Designs und Protokolle klinischer Studien und der standardisierten Erhebung des Endpunktes SVR von einer klinischen Homogenität der beiden Studien Jacobson 2011 und Sherman 2011 ausgegangen werden. Es wurde kein Heterogenitätstest berechnet, allerdings kann aufgrund der vergleichbaren Baseline-Charakteristika und SVR-Raten von einer statistischen Homogenität ausgegangen werden.

Der MAIC von DCV/SOF±RBV im Vergleich zu einer Behandlung mit TVR/PEG-IFNa/RBV, wobei die Gruppen der eingeschlossenen TVR-Studien gepoolt wurden, wird im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-155: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAIC)

Endpunkt	DCV/SOF±RBV (AI444040)		TVR/PEG-IFNa/RBV (Sherman 2011 und Jacobson 2011)		Behandlungseffekt	
	N	Anteil Responder (%)	N	Anteil Responder (%)	Differenz <sup>a</sup> [95%- KI], p-Wert	zusätzlich berechnet <sup>b</sup> : OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<b>DCV<sub>ACEGH</sub></b>						
SVR <sub>24</sub>						
Vor Gewichtung	123	95,1	903	73,0 <sup>c</sup>	0,22 [0,17; 0,27], p<0,001	7,22 [3,14; 16,62]; <0,0001 1,30 [1,23; 1,38]; <0,0001
Nach Gewichtung	123	91,5			0,19 [0,09; 0,28], p<0,001	3,77 [1,99; 7,12]; <0,0001 1,25 [1,17; 1,34]; <0,0001
<b>DCV<sub>G</sub></b>						
SVR <sub>24</sub>						
Vor Gewichtung	40	95,0	903	73,0 <sup>c</sup>	0,22 [0,15; 0,29], 0,002	7,03 [1,68; 29,38]; 0,0075 1,30 [1,20; 1,41]; <0,0001
Nach Gewichtung	40	99,8			0,27 [0,24; 0,30], 0,001	14,44 [1,97; 105,67]; 0,0086 1,34 [1,25; 1,42]; <0,0001
a: zusätzlich berechnet durch SVR <sub>24</sub> (DCV) – SVR <sub>24</sub> (TVR)						
b: um einem konservativen Ansatz zu entsprechen, wurde nach Gewichtung bei nicht ganzer Patientenzahl in der DCV-Gruppe abgerundet.						
c: Einzelergebnis aus Sherman 2011 (n/N [%]): SVR <sub>24</sub> = 388/540 (72%); Einzelergebnis aus Jacobson 2011 (n/N [%]): SVR <sub>24</sub> = 271/363 (75%)						
DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response); TVR: Telaprevir						

In der gepoolten Population (ACEGH) besteht vor Gewichtung eine SVR<sub>24</sub> von 95,1% und danach liegt sie bei 91,5%. Es zeigten nur 73,0% der TVR/PEG-IFNa/RBV-Patienten eine SVR<sub>24</sub>. Der Unterschied ist schon vor Gewichtung der Charakteristika statistisch signifikant. Aber auch bei geringerer SVR<sub>24</sub> nach Gewichtung ist der Unterschied zwischen DCV/SOF±RBV und TVR/PEG-IFNa/RBV statistisch signifikant zugunsten von DCV/SOF±RBV. In Gruppe G der Studie AI444040 konnte eine SVR<sub>24</sub> von 95,0% vor Gewichtung bzw. von 99,8% nach Gewichtung beobachtet werden. Der MAIC von DCV/SOF versus TVR/PEG-IFNa/RBV zeigt somit sowohl vor als auch nach Gewichtung der Baseline-Charakteristika einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DCV/SOF.

Eine Konsistenzprüfung ist nicht nötig, da keine direkte Evidenz vorliegt. Da die SVR in allen hier eingeschlossenen Studien mittels standardisierter und validierter Methoden erhoben und bewertet wurde, welche auch im deutschen Versorgungskontext Anwendung finden und da

die Population auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist, kann hier von der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

***Anwendung der MAIC-Methode zum Vergleich von DCV/SOF±RBV vs. BOC/PEG-IFNa/RBV bei HCV-Genotyp 1-infizierten Therapie-naiven Patienten***

Im Folgenden werden die Ergebnisse der MAIC Methode zum Vergleich von DCV/SOF±RBV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BOC/PEG-IFNa/RBV hinsichtlich der Wirksamkeit dargestellt. Dazu wird die SVR<sub>24</sub> näher betrachtet.

Für die Untersuchung der Wirksamkeit wurden in der Studie Poordad 2011 alle Patienten betrachtet, die die Lead-in-Phase mit PEG-IFNa/RBV für vier Wochen abgeschlossen und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 233 (66,6%) Patienten unter 44-wöchiger Behandlung mit BOC/PEG-IFNa/RBV erreichten die SVR<sub>24</sub>.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Da lediglich eine Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den MAIC von DCV/SOF±RBV im Vergleich zu einer Behandlung mit BOC/PEG-IFNa/RBV (Poordad 2011) eingeschlossen wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Der MAIC von DCV/SOF±RBV im Vergleich zu einer Behandlung mit BOC/PEG-IFNa/RBV wird im Folgenden dargestellt. Im Vergleich von DCV/SOF±RBV vs. BOC/PEG-IFNa/RBV wird auf der Seite der Vergleichstherapie lediglich eine Studie verwendet. Somit entsprechen die in Tabelle 4-156 dargestellten Ergebnisse auch den Ergebnissen der Einzelstudie Poordad 2011.

Tabelle 4-156: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAIC)

Endpunkt	DCV/SOF±RBV (AI444040)		BOC/PEG-IFNa/RBV (Poordad 2011)		Behandlungseffekt	
	N	Anteil Responder (%)	N	Anteil Responder (%)	Differenz <sup>a</sup> [95%-KI], p-Wert	zusätzlich berechnet <sup>b</sup> : OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<b>DCV<sub>ACEGH</sub></b>						
SVR <sub>24</sub>						
Vor Gewichtung	126	98,4	350	66,6	0,32 [0,27; 0,37], p<0,001	31,13 [7,57; 128,10]; <0,0001 1,48 [1,37; 1,60]; <0,0001
Nach Gewichtung	126	98,9			0,32 [0,27; 0,38], p<0,001	31,13 [7,57; 128,10]; <0,0001 1,48 [1,37; 1,60]; <0,0001
<b>DCV<sub>G</sub></b>						
SVR <sub>24</sub>						
Vor Gewichtung	41	100,0	350	66,6	0,33 [0,28; 0,39], p<0,001	41,77 [2,55; 684,95]; 0,0089 1,49 [1,37; 1,61]; <0,0001
Nach Gewichtung	41	100,0			0,33 [0,29; 0,38], p<0,001	41,77 [2,55; 684,95]; 0,0089 1,49 [1,37; 1,61]; <0,0001
a: zusätzlich berechnet durch SVR <sub>24</sub> (DCV) – SVR <sub>24</sub> (TVR)						
b: um einem konservativen Ansatz zu entsprechen, wurde nach Gewichtung bei nicht ganzer Patientenzahl in der DCV-Gruppe abgerundet						
BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)						

Im Vergleich mit BOC/PEG-IFNa/RBV wurde, um identische Endpunkte zu vergleichen, die gleiche Imputationsmethodik verwendet wie in der Studie Poordad 2011. Das bedeutet, dass Patienten, die zu Woche 12 des Follow-up ein Ansprechen zeigten und zu Woche 24 des Follow-up einen fehlenden Wert hatten, auch zu Woche 24 des Follow-up als Ansprecher imputiert wurden. Demnach besteht hier in Gruppe G ein 100%-iges Ansprechen. In der gepoolten Population (ACEGH) besteht vor Gewichtung eine SVR<sub>24</sub> von 98,4% und danach liegt sie bei 98,9%. 66,6% der BOC/PEG-IFNa/RBV-Patienten erreichten eine SVR<sub>24</sub>. Sowohl vor als auch nach Gewichtung ist der Unterschied zwischen DCV/SOF±RBV und BOC/PEG-IFNa/RBV statistisch signifikant zugunsten von DCV/SOF±RBV. In Gruppe G der Studie AI444040 konnte vor und nach Gewichtung eine SVR<sub>24</sub> von 100% beobachtet werden. Der MAIC von DCV/SOF versus BOC/PEG-IFNa/RBV zeigt somit sowohl vor als auch nach Gewichtung der Baseline-Charakteristika einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DCV/SOF.

Eine Konsistenzprüfung ist nicht nötig, da keine direkte Evidenz vorliegt.

Da die SVR in allen hier eingeschlossenen Studien mittels standardisierter und validierter Methoden erhoben und bewertet wurde, welche auch im deutschen Versorgungskontext Anwendung finden und da die Population auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist, kann hier von der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

### **Bayes-Benchmarking-Analyse**

Für die folgenden Therapiesituationen wurden unter Einschluss diverser Evidenz Benchmarks berechnet, die die SVR<sub>24</sub> unter einer neuen Therapie überschreiten muss, um eine Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen zu können.

- Therapie-naive HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten, zweckmäßige Vergleichstherapie: TVR/PEG-IFNa/RBV
- Therapie-naive HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten, zweckmäßige Vergleichstherapie: BOC/PEG-IFNa/RBV
- Therapie-naive HCV-Genotyp 2-infizierte Patienten, zweckmäßige Vergleichstherapie: PEG-IFNa/RBV
- Therapie-naive HCV-Genotyp 3-infizierte Patienten, zweckmäßige Vergleichstherapie: PEG-IFNa/RBV

In der Analyse wurde nach HCV-Genotyp 1a- und 1b-infizierten Patienten unterschieden. Entsprechend werden Therapie-naive Patienten aus Studie AI444040 hier nach HCV-Genotyp 1a- und 1b getrennt betrachtet. In Tabelle 4-157 werden die SVR<sub>24</sub>-Raten der einzelnen in die Bayes-Benchmarking-Analyse eingeschlossenen Publikationen dargestellt.

Tabelle 4-157: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Bayes-Benchmarking-Analyse)

Publikation	PEG-IFN/RBV-Behandlung	DAA-Behandlung	SVR <sub>24</sub>	
			N	n (%)
Abergel 2006	PEG-IFNa-2b/RBV (48)	NA	101	45 (44,6)
Abu-Mouch 2011	PEG-IFNa-2b/RBV (48)	NA	36	15 (41,7)
Ascione 2010	PEG-IFNa-2a/RBV (24)	NA	160	110 (68,8)
	PEG-IFNa-2b/RBV (24)	NA	160	87 (54,4)
Bacon 2011	PEG-IFNa-2b/RBV (48)	NA	80	17 (21,3)
	PEG-IFNa-2b/RBV (36)	Boceprevir (32)	162	95 (58,6)
	PEG-IFNa-2b/RBV (48)	Boceprevir (44)	161	107 (66,5)
Berg 2006	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	NA	230	121 (52,6)
	PEG-IFNa-2a/RBV (72)	NA	225	121 (53,8)
Brady 2010	PEG-IFNa-2b/RBV (48)	NA	311	92 (29,6)
Cargnel 2005	PEG-IFNa-2b/RBV (48)	NA	69	15 (21,7)
Carrat 2004	PEG-IFNa-2b/RBV (48)	NA	205	56 (27,3)

Publikation	PEG-IFNα/RBV-Behandlung	DAA-Behandlung	SVR <sub>24</sub>	
			N	n (%)
Chung 2004	PEG-IFNα-2a/RBV (48)	NA	66	18 (27,3)
Ciancio 2012	PEG-IFNα-2a/RBV (72)	NA	277	29 (10,5)
Crespo 2007	PEG-IFNα-2b/RBV (48)	NA	60	33 (55,0)
Ferenci 2008	PEG-IFNα-2a/RBV (24)	NA	141	97 (68,8)
Fried 2002	PEG-IFNα-2a/RBV (48)	NA	453	255 (56,3)
Hadziyannis <sup>a</sup>	nicht in der Analyse berücksichtigt			
Hayashi 2012 A	PEG-IFNα-2b/RBV (24)	Telaprevir (12)	29	8 (27,6)
Hayashi 2012 B	PEG-IFNα-2b/RBV (24)	Telaprevir (12)	79	68 (86,1)
Hezode 2009	PEG-IFNα-2a/RBV (24)	Telaprevir (12)	81	56 (69,1)
	PEG-IFNα-2a/RBV (12)	Telaprevir (12)	82	49 (59,8)
	PEG-IFNα-2a/RBV (48)	NA	82	38 (46,3)
Jacobson 2007	PEG-IFNα-2b/RBV (48)	NA	2469	938 (38,0)
	PEG-IFNα-2b/RBV (48)	NA	2444	852 (34,9)
Jacobson 2011	PEG-IFNα-2a/RBV (24)	Telaprevir (12)	363	271 (74,7)
	PEG-IFNα-2a/RBV (24)	Telaprevir (8)	364	250 (68,7)
	PEG-IFNα-2a/RBV (48)	NA	361	158 (43,8)
Kuboki 2007	PEG-IFNα-2a/RBV (48)	NA	99	60 (60,6)
Kumada 2012	PEG-IFNα-2b/RBV (24)	Telaprevir (12)	126	92 (73,0)
	PEG-IFNα-2b/RBV (48)	NA	63	31 (49,2)
Kwo 2010 A	PEG-IFNα-2b/RBV (48)	NA	104	39 (37,5)
	PEG-IFNα-2b/RBV (28)	Boceprevir (24)	103	58 (56,3)
	PEG-IFNα-2b/RBV (48)	Boceprevir (44)	103	77 (74,8)
	PEG-IFNα-2b/RBV (28)	Boceprevir (28)	107	58 (54,2)
	PEG-IFNα-2b/RBV (48)	Boceprevir (48)	103	69 (67,0)
Kwo 2010 B	PEG-IFNα-2b/RBV (48)	Boceprevir (48)	16	8 (50,0)
	PEG-IFNα-2b/RBV (48)	Boceprevir (48)	59	21 (35,6)
Labarga 2012	PEG-IFNα-2a/RBV (48)	NA	188	88 (46,8)
Lagging 2008	PEG-IFNα-2a/RBV (12)	NA	194	114 (58,8)
	PEG-IFNα-2a/RBV (24)	NA	188	147 (78,2)
Laguno 2009	PEG-IFNα-2b/RBV (48)	NA	86	36 (41,9)
	PEG-IFNα-2a/RBV (48)	NA	96	44 (45,8)
Langlet 2009	PEG-IFNα-2a/RBV (48)	NA	292	183 (62,7)
Liu 2008	PEG-IFNα-2a/RBV (24)	NA	154	87 (56,5)
	PEG-IFNα-2a/RBV (48)	NA	154	117 (76,0)
Mangia 2010	PEG-IFNα-2b/RBV (24)	NA	207	148 (71,5)

Publikation	PEG-IFN/RBV-Behandlung	DAA-Behandlung	SVR <sub>24</sub>	
			N	n (%)
	PEG-IFNa-2b/RBV (12)	NA	207	154 (74,4)
Manns 2001	PEG-IFNa-2b/RBV (48)	NA	511	274 (53,6)
Manns 2011	PEG-IFNa-2b/RBV (24)	NA	230	153 (66,5)
Marcellin 2010	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	NA	318	174 (54,7)
Marcellin 2011	PEG-IFNa-2a/RBV (24)	Telaprevir (12)	40	34 (85,0)
	PEG-IFNa-2b/RBV (24)	Telaprevir (12)	42	34 (81,0)
McHutchison 2009a	PEG-IFNa-2a/RBV (24)	Telaprevir (12)	79	48 (60,8)
	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	Telaprevir (12)	79	53 (67,1)
	PEG-IFNa-2a/RBV (12)	Telaprevir (12)	17	6 (35,3)
	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	NA	75	31 (41,3)
McHutchison 2009b	PEG-IFNa-2b/RBV (48)	NA	1.016	386 (38,0)
	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	NA	1.035	423 (40,9)
McHutchison 2010	PEG-IFNa-2a/RBV (24)	Telaprevir (12)	115	59 (51,3)
	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	Telaprevir (24)	113	60 (53,1)
	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	NA	114	16 (14,0)
Meyer-Wyss 2006	PEG-IFNa-2b/RBV (48)	NA	106	56 (52,8)
Miyase 2012	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	NA	83	57 (68,7)
	PEG-IFNa-2b/RBV (48)	NA	82	46 (56,1)
Muir 2011	PEG-IFNa-2a/RBV (24)	Telaprevir (12)	117	69 (59,0)
Nelson 2010	PEG-IFNa-2a/RBV (24)	NA	310	263 (84,8)
Nelson 2012	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	NA	72	31 (43,1)
Nevens 2010	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	NA	178	96 (53,9)
Nimer 2012	PEG-IFNa-2a/RBV (24)	NA	30	23 (76,7)
Pianko 2012	PEG-IFNa-2a/RBV (24)	NA	78	66 (84,6)
Poordad 2010	PEG-IFNa-2b/RBV (48)	NA	70	19 (27,1)
Poordad 2011	PEG-IFNa-2b/RBV (48)	NA	363	137 (37,7)
	PEG-IFNa-2b/RBV (28)	Boceprevir (24)	368	233 (63,3)
	PEG-IFNa-2b/RBV (48)	Boceprevir (44)	366	242 (66,1)
Roberts 2009	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	NA	438	219 (50,0)
Rodriguez-Torres 2012	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	NA	135	26 (19,3)
	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	NA	275	60 (21,8)
Rosignol 2009	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	NA	40	20 (50,0)
Rumi 2010	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	NA	212	140 (66,0)
	PEG-IFNa-2b/RBV (48)	NA	219	119 (54,3)
Schaefer 2012	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	NA	91	42 (46,2)

Publikation	PEG-IFN/RBV-Behandlung	DAA-Behandlung	SVR <sub>24</sub>	
			N	n (%)
Sherman 2011	PEG-IFNa-2a/RBV (24)	Telaprevir (12)	540	388 (71,9)
Shiffman 2007	PEG-IFNa-2a/RBV (16)	NA	732	455 (62,2)
	PEG-IFNa-2a/RBV (24)	NA	731	515 (70,5)
Sjogren 2007	PEG-IFNa-2b/RBV (48)	NA	29	12 (41,4)
Torriani 2004	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	NA	289	116 (40,1)
Yu 2007	PEG-IFNa-2a/RBV (24)	NA	100	95 (95,0)
	PEG-IFNa-2a/RBV (16)	NA	50	47 (94,0)
Yu 2008	PEG-IFNa-2a/RBV (24)	NA	100	59 (59,0)
	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	NA	100	79 (79,0)
Zeuzem 2010	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	NA	441	225 (51,0)
Zeuzem 2011	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	Telaprevir (12)	266	171 (64,3)
	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	Telaprevir (12)	264	175 (66,3)
	PEG-IFNa-2a/RBV (48)	NA	132	22 (16,7)

<sup>a</sup> Publikation wurde durch die Literaturrecherche im Bayes-Benchmarking Bericht identifiziert und eingeschlossen. Da jedoch laut Bayes-Benchmarking Bericht keine Ergebnisse zur SVR<sub>24</sub> dargestellt wurden, wurde diese Publikation nicht in der Analyse berücksichtigt.

DAA: direkt antiviral wirkende Substanz (direct acting antiviral); NA: Nicht zutreffend; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Die Publikation Hadziyannis 2004 wurde durch die Literaturrecherche im Bayes-Benchmarking Bericht identifiziert und eingeschlossen. Da jedoch laut Bayes-Benchmarking Bericht keine Ergebnisse zur SVR<sub>24</sub> dargestellt wurden, wurde diese Publikation nicht in der Analyse berücksichtigt.

Die berechneten Benchmarks pro Anwendungsgebiet sind in Tabelle 4-158 dargestellt.

Tabelle 4-158: 95%-Überlegenheits-Benchmarks abhängig von HCV-Genotyp, Studiengröße und Vergleichstherapie für die hier relevanten Anwendungsgebiete

Anzahl Patienten in hypothetischer Studie	Vergleichstherapie		
	IFN+R	TVR	BOC
<b>HCV-Genotyp 1a (Therapie-naive Patienten)</b>			
30	0,67	0,87	0,85
50	0,66	0,86	0,84
100	0,64	0,85	0,83
200	0,63	0,84	0,82
400	0,62	0,84	0,82
600	0,59	0,84	0,82

Anzahl Patienten in hypothetischer Studie	Vergleichstherapie		
	IFN+R	TVR	BOC
800	0,63	0,83	0,81
1.000	0,61	0,84	0,81
1.200	0,62	0,82	0,82
<b>HCV-Genotyp 1b (Therapie-naive Patienten)</b>			
30	0,72	0,90	0,88
50	0,71	0,89	0,88
100	0,69	0,89	0,87
200	0,69	0,88	0,86
400	0,67	0,88	0,85
600	0,67	0,88	0,86
800	0,66	0,87	0,85
1.000	0,66	0,87	0,86
1.200	0,67	0,89	0,86
<b>HCV-Genotyp 2</b>			
15	0,95	-	-
25	0,94	-	-
50	0,93	-	-
100	0,92	-	-
200	0,91	-	-
300	0,91	-	-
400	0,91	-	-
500	0,91	-	-
600	0,90	-	-
<b>HCV-Genotyp 3</b>			
15	0,93	-	-
25	0,91	-	-
50	0,90	-	-
100	0,89	-	-
200	0,88	-	-
300	0,88	-	-
400	0,87	-	-
500	0,88	-	-
600	0,87	-	-
BOC: Boceprevir; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; R: Ribavirin; TVR: Telaprevir			

Für Therapie-naive Patienten mit HCV-Genotyp 1a beträgt die berechnete SVR<sub>24</sub>-Benchmark bei TVR/PEG-IFNa/RBV als zweckmäßige Vergleichstherapie 0,87 für eine Studie mit 30 Patienten, 0,86 bei einer Studie mit 50 Patienten und 0,85 bei einer Studie mit 100 Patienten. Für Therapie-naive Patienten mit HCV-Genotyp 1b beträgt die berechnete SVR<sub>24</sub>-Benchmark bei TVR/PEG-IFNa/RBV als zweckmäßige Vergleichstherapie 0,90 für eine Studie mit 30 Patienten und 0,89 bei einer Studie mit 50 oder 100 Patienten.

Im Vergleich zu BOC/PEG-IFNa/RBV als zweckmäßige Vergleichstherapie liegt die berechnete SVR<sub>24</sub>-Benchmark bei HCV-Genotyp 1a-Patienten bei 0,85 bei einer Studie mit 30 Patienten, bei 0,84 bei einer Studie mit 50 Patienten und 0,83 bei einer Studie mit 100 Patienten. Bei HCV-Genotyp 1b-Patienten liegt die berechnete SVR<sub>24</sub>-Benchmark bei 0,88 bei einer Studie mit 30 bzw. 50 Patienten und bei 0,87 bei einer Studie mit 100 Patienten.

Betrachtet man hier HCV-Genotyp 1a-Patienten aus den Populationen ACE und GH zusammen liegt die SVR<sub>24</sub> bei 96,0% bei insgesamt 99 eingeschlossenen HCV-Genotyp 1a-Patienten. Dies liegt deutlich über dem Wert von 0,85, der in der Bayes-Benchmarking-Analyse für 100 Patienten und TVR/PEG-IFNa/RBV als Vergleichstherapie berechnet wurde. Und auch im Vergleich zu BOC/PEG-IFNa/RBV (Benchmark: 0,83) kann die Behandlung mit DCV/SOF±RBV eine Überlegenheit zeigen.

Für HCV-Genotyp 1b-Patienten aus den Populationen ACE und GH zusammen liegt die SVR<sub>24</sub> bei 92,6% bei insgesamt 27 eingeschlossenen HCV-Genotyp 1b-Patienten. Dies liegt deutlich über dem Wert von 0,90, der in der Bayes-Benchmarking-Analyse für 30 Patienten und TVR/PEG-IFNa/RBV als Vergleichstherapie berechnet wurde. Und auch im Vergleich zu BOC/PEG-IFNa/RBV (Benchmark: 0,88) kann die Behandlung mit DCV/SOF±RBV eine Überlegenheit zeigen.

Eine 95%-Überlegenheit von DCV/SOF±RBV über TVR/PEG-IFNa/RBV und BOC/PEG-IFNa/RBV kann für Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose mit HCV-Genotyp 1 somit gezeigt werden.

Auch alle separat betrachteten Gruppen mit HCV-Genotyp 1-Patienten der Studie AI444040 zeigen SVR<sub>24</sub>-Raten die deutlich über allen Benchmarks liegen. Dies muss jedoch aufgrund der teilweise sehr geringen Patientenzahl mit Vorsicht interpretiert werden.

Wählt man hier als zweckmäßige Vergleichstherapie die duale Therapie, bestehend aus PEG-IFNa/RBV, liegen die SVR<sub>24</sub>-Benchmarks zur Überlegenheit bei 0,67, 0,66 bzw. 0,64 (30, 50 bzw. 100 Patienten) bei HCV-Genotyp 1a und 0,72, 0,71 bzw. 0,69 (30, 50 bzw. 100 Patienten) bei HCV-Genotyp 1b. Da die SVR<sub>24</sub>-Raten der HCV-Genotyp 1a- bzw. 1b-Patienten aus den Populationen ACE und GH aus Studie AI444040 jeweils deutlich darüber liegen, zeigt dies auch die Überlegenheit der Behandlung mit DCV/SOF±RBV gegenüber einer Behandlung mit PEG-IFNa/RBV.

Für Therapie-naive Patienten mit HCV-Genotyp 2-Infektion beträgt die berechnete SVR<sub>24</sub>-Benchmark bei der dualen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie 0,94 für eine

Studie mit 25 Patienten. Population BDF enthält 26 Patienten mit HCV-Genotyp 2 und zeigt sich mit einer SVR<sub>24</sub> von 96,2% einer Behandlung mit der dualen Therapie überlegen.

Bei HCV-Genotyp 3 liegt die Benchmark bei 0,93 für eine Studie mit 15 Patienten. In Population BDF, mit 18 HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten liegt die SVR<sub>24</sub> bei 88,9%. Bei der Betrachtung der einzelnen Gruppen, zeigte sich in Gruppe D und F ein 100%-iges Ansprechen. Allein in Gruppe B, welche als sekundär relevant betrachtet wird, lag die SVR<sub>24</sub>-Rate unter 100%. Für die geringen Patientenzahlen in diesen Gruppen wurde keine Benchmark berechnet, weswegen hier keine konkreten Aussagen gemacht werden können.

Für den Großteil der Therapiesituationen konnte konsistent die Überlegenheit einer Behandlung mit DCV/SOF±RBV gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden.

Die SVR wurde in allen hier eingeschlossenen Studien mittels standardisierter und validierter Methoden, die auch im deutschen Versorgungskontext Anwendung finden, erhoben und bewertet. Es kann hier somit, da die Übertragbarkeit der Populationen auf den deutschen Versorgungskontext gezeigt wurde, von der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

#### 4.3.2.3.3.1.2 Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose

Tabelle 4-159: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)		Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) N / n (%)	
	SVR <sub>12</sub>	21	21 (100,0)	20	19 (95,0)	41
SVR <sub>24</sub>	21	21 (100,0)	20	20 (100,0)	41	41 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Sowohl die SVR<sub>12</sub> als auch die SVR<sub>24</sub> wurde von allen 21 vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp 1a/1b in der Gruppe I (ohne RBV) erreicht.

In der Gruppe J der vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp 1a/1b mit RBV liegt die SVR<sub>12</sub>-Rate bei 95,0% und die SVR<sub>24</sub>-Rate bei 100%.

Die SVR-Raten für die gepoolten Population der vorbehandelten Patienten liegen bei 97,6% (SVR<sub>12</sub>) und 100% (SVR<sub>24</sub>).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nach einer Vorbehandlung mit einer Triple-Therapie die Behandlung mit DCV/SOF bei allen Patienten (100%) zu einem virologischen Ansprechen gemäß SVR<sub>24</sub> geführt hat.

In Gruppe I sprachen sieben Patienten auf die vorherige Therapie aufgrund eines Breakthrough nicht an, fünf Patienten sind Nonresponder und 9 Patienten sind Relapser.

In Gruppe J sprachen acht Patienten auf die vorherige Therapie aufgrund eines Breakthrough nicht an, neun Patienten sind Nonresponder und drei Patienten sind Relapser. Ein Nonresponder in Gruppe J wies zu Woche 12 des Follow-up einen fehlenden Wert auf, erreichte jedoch zu Woche 24 des Follow-up eine SVR.

Somit konnte unter einer Behandlung mit DCV/SOF unter vorbehandelten Patienten, unabhängig vom Grund des Versagens auf die vorherige Therapie und unabhängig davon ob RBV zusätzlich gegeben wurde oder nicht, ein 100%-iges Ansprechen zu Woche 24 des Follow-up gezeigt werden.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass unter einer Behandlung mit DCV/SOF zur Follow-up-Woche 12 beziehungsweise 24 in allen in der Studie untersuchten Behandlungssituationen SVR-Raten von mind. 85% bestehen; in fünf von zehn Behandlungsgruppen beträgt der Anteil an Respondern sogar 100%. Somit kann die Wirksamkeit über alle Behandlungssituationen hinweg gezeigt werden.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

In der für den Endpunkt SVR primär betrachteten Studie AI444040 wurden Patienten eingeschlossen, die ausreichend repräsentativ für die deutsche Bevölkerung der HCV-Infizierten mit Genotyp 1 sind (siehe 4.3.1.2.1).

Zur Erhebung des Endpunktes wurde ein validierter und objektiver Test (COBAS TaqMan HCV Test [Roche Molecular Systems, version 2.0]) verwendet, der auch in der deutschen Versorgungspraxis zur Messung der HCV-RNA eingesetzt wird.

Es wurde zur Beurteilung des Erreichens einer virologischen Wirksamkeit gemäß EMA-Leitlinie eine nicht-nachweisbare HCV-RNA vorausgesetzt. Dabei lag die Nachweisgrenze bei 10 IU/ml, was einem eher konservativen Vorgehen entspricht, da auch andere Tests mit entsprechend höherer Nachweisgrenze von aktuellen Leitlinien empfohlen werden (Sarrazin et al., 2010).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

In allen für den MAIC oder der Bayes-Benchmarking-Analyse eingeschlossenen Studien wurden validierte und objektive Tests zur Messung der HCV-RNA verwendet, die auch im deutschen Versorgungskontext eingesetzt werden. Die Nachweisgrenze liegt dabei bei fast allen Studien in einem Bereich der auch in Deutschland von Leitlinien empfohlen wird.

Da es keine weiteren Faktoren gibt, die sonst dagegen sprechen, kann von der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.2 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-160: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden (unerwünschte Ereignisse)

Anzahl Studien	Studie	DCV/SOF±RBV	TVR/PEG-IFNa/RBV	BOC/PEG-IFNa/RBV
1	AI444040 <sup>a</sup>	•		
2	<u>MAIC</u> <sup>b</sup> : Sherman 2011 Jacobson 2011		•	
1	<u>MAIC</u> <sup>b</sup> : Poordad 2011			•

<sup>a</sup> In der Studie wurde kein Vergleich gegen eine andere Therapie durchgeführt, welche sich als Brückenkomparator geeignet hätte. Aufgrund der vorliegenden Ausnahmekonstellation, die der G-BA auch schon bei SOF festgestellt hat, ist eine unkontrollierte Studie hier jedoch aussagekräftig hinsichtlich des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels. Dennoch wurde ein MAIC durchgeführt. Dazu ist kein Brückenkomparator nötig, da hinsichtlich der Baseline-Charakteristika adjustiert wird.

<sup>b</sup> Der MAIC wurde ohne Brückenkomparator durchgeführt; stattdessen wurde eine Adjustierung der Baseline-Charakteristika vorgenommen (Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.6).

In der Studie AI444040 wurde kein Vergleich gegen eine andere Therapie durchgeführt, welche sich als Brückenkomparator geeignet hätte. Aufgrund der vorliegenden Ausnahmekonstellation, die der G-BA auch schon bei SOF festgestellt hat (G-BA, 2014), ist eine unkontrollierte Studie hier jedoch aussagekräftig hinsichtlich des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels. Dennoch wurde ein MAIC durchgeführt. Dazu ist kein Brückenkomparator nötig, da für den Vergleich hinsichtlich der Baseline-Charakteristika adjustiert wird (Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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

Tabelle 4-161: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<b>Studien mit DCV</b>	
AI444040	<p>Gesamtrate UE, d. h. Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis</p> <p>Gesamtrate SUE, d. h. Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis</p> <p>Anteil der Therapieabbrüche aufgrund UE</p> <p>Todesfälle während der Behandlungsphase</p> <p>UE von besonderem Interesse, d. h. Anteil der Patienten mit mindestens einem UE der Kategorien Anämien, Hämatologische Ereignisse, Hautausschläge, psychiatrische Ereignisse, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Fatigue, gastrointestinale Ereignisse, Übelkeit und kardiale Ereignisse. Die UE wurden anhand der SOC und der PT des MedDRA erhoben. Andererseits erfolgte die Erfassung anhand besonderer Suchkategorien (Special Search Categories), sog. zusammengesetzter Ereignisse (Hämatologische Ereignisse, Hautausschläge, gastrointestinale Ereignisse). Des Weiteren wird im Rahmen der UE auffällige Hämoglobinwerte dargestellt.</p> <p>Die Ereignisse wurden jeweils während der Behandlungsphase bis max. zur Einnahme einer Notfallmedikation gezählt.</p>
<b>Studien für den MAIC</b>	
Sherman 2011(	<p>Für den MAIC betrachtete Ereignisse:</p> <p>Therapieabbrüche aufgrund UE</p> <p>UE von besonderem Interesse: Hautausschlag, Anämie, Fatigue, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Übelkeit</p>
Jacobson 2011	<p>Für den MAIC betrachtete Ereignisse:</p> <p>Therapieabbrüche aufgrund UE</p> <p>UE von besonderem Interesse: Hautausschlag, Anämie, Fatigue, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Übelkeit</p>
Poordad 2011	<p>Für den MAIC betrachtete Ereignisse:</p> <p>Therapieabbrüche aufgrund UE</p> <p>UE von besonderem Interesse: Anämie, Fatigue, Schlaflosigkeit, Übelkeit</p>

*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 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>Studien mit DCV</b>						
AI444040	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<b>Studien für den MAIC</b>						
Sherman 2011	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Jacobson 2011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Poordad 2011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

**AI444040**

Bei der Erhebung der UE waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt anhand der modifizierten ITT-Population (alle behandelten Patienten) beziehungsweise anhand aller beobachteten Werte zum Erhebungszeitpunkt erhoben wurde.

Es wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Im Folgenden wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene der für den MAIC eingeschlossenen Studien bewertet. Dabei wird jeweils die komplette Studie zugrunde gelegt.

**Sherman 2011**

Bei der Erhebung der UE waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt anhand der modifizierten ITT-Population (alle behandelten Patienten) beziehungsweise anhand aller beobachteten Werte zum Erhebungszeitpunkt erhoben wurde.

Folgende Ereignisse wurden für den MAIC herangezogen:

- Therapieabbrüche aufgrund UE
- UE von besonderem Interesse:
  - Hautausschlag
  - Anämie
  - Fatigue
  - Schlaflosigkeit
  - Diarrhö

- Übelkeit

Es wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

### **Jacobson 2011**

Bei der Erhebung der UE waren die Endpunkterheber verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt anhand der modifizierten ITT-Population (alle behandelten Patienten) beziehungsweise anhand aller beobachteten Werte zum Erhebungszeitpunkt erhoben wurde.

Folgende Ereignisse wurden für den MAIC herangezogen:

- Therapieabbrüche aufgrund UE
- UE von besonderem Interesse:
  - Hautausschlag
  - Anämie
  - Fatigue
  - Schlaflosigkeit
  - Diarrhö
  - Übelkeit

Es wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

### **Poordad 2011**

Bei der Erhebung der UE waren die Endpunkterheber verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt anhand der modifizierten ITT-Population (alle behandelten Patienten) beziehungsweise anhand aller beobachteten Werte zum Erhebungszeitpunkt erhoben wurde.

Folgende Ereignisse wurden für den MAIC herangezogen:

- Therapieabbrüche aufgrund UE
- UE von besonderem Interesse:
  - Anämie
  - Fatigue
  - Schlaflosigkeit
  - Übelkeit

Es wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Für die MAIC-Analyse wurden teilweise nicht alle oder lediglich eine Gruppe aus manchen Studien zur Analyse herangezogen. Generell kann nicht davon ausgegangen werden, dass die

Aussagesicherheit der Endpunkte der einzelnen Studien bei einem solchen Vorgehen vollständig erhalten bleibt. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der jeweils kompletten Analyse anhand der Vorgaben im Rahmen der Nutzenbewertung ist hier jedoch nicht möglich.

Zwar wurden zwischen DCV/SOF±RBV und TVR bzw. BOC in Kombination mit PEG-IFNa/RBV unterschiedliche Behandlungsdauern untersucht, allerdings ist nicht zu erwarten, dass daraus eine hohe Verzerrung resultiert, da UE im Rahmen klinischer Studien vor allem zu Beginn der Behandlung mit einer neuen Therapie gehäuft auftreten. Dies zeigt auch die Untersuchung der UE unter PEG-IFNa/RBV in HCV-Genotyp 4-inifzierten Patienten, bei denen kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich des Auftretens von UE zwischen einer 24- und 48-wöchigen Beobachtungsdauer besteht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Da geeignete statistische Modelle für den Vergleich verwendet wurden, in welchen nach den Baseline Variablen adjustiert wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse des MAIC aussagesicher sind.

Da in den Publikationen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den MAIC keine äquivalenten Daten zu den Search Categories, wie in Studie AI444040 definiert, berichtet wurden, wurde auf einzelne Ereignisse zurückgegriffen. Dazu wurden die entsprechenden PTs aus Studie AI444040 verwendet. Für den Vergleich zum Hautausschlag wurde allerdings der komplette Komposit „Hautausschlag“ aus Studie AI444040 verwendet, was einem konservativen Ansatz entspricht, da unter dem Komposit deutlich mehr Ereignisse betrachtet werden als unter dem PT Hautausschlag.

Im Folgenden wird zuerst vollumfänglich das Sicherheitsprofil einer Behandlung mit DCV/SOF±RBV aus Studie AI444040 für alle in der Studie betrachteten Behandlungssituationen dargestellt. Anschließend daran wird der MAIC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, PEG-IFNa/RBV plus TVR oder BOC, dargestellt.

*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.*

**4.3.2.3.2.1 Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose**

Tabelle 4-163: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) N / n (%)	
	Gesamtrate UE	44	41 (93,2)	44	36 (81,8)	82
SUE	44	6 (13,6)	44	5 (11,4)	82	2 (2,4)
Therapieabbruch aufgrund UE	44	1 (2,3)	44	1 (2,3)	82	0
Todesfälle	44	0	44	0	82	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	44	2 (4,5)	44	1 (2,3)	82	7 (8,5)
Grad 3-4	44	0	44	0	82	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	44	6 (13,6)	44	4 (9,1)	87	16 (19,5)
Grad 3-4	44	0	44	1 (2,3)	87	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie (zusammengesetzt)	44	0	44	0	82	0
Grad 3-4 Neutropenie gefolgt von einer Infektion	44	0	44	0	82	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	44	5 (11,4)	44	1 (2,3)	82	6 (7,3)
Grad 3-4	44	0	44	0	82	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	44	12 (27,3)	44	9 (20,5)	82	21 (25,6)
Grad 3-4	44	0	44	0	82	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	44	23 (52,3)	44	16 (36,4)	82	20 (24,4)
Grad 3-4	44	1 (2,3)	44	0	82	0

<b>Studie AI444040</b> Endpunkt	<b>Population ACE</b> (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		<b>Population BDF</b> (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		<b>Population GH</b> (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) N / n (%)	
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	44	19 (43,2)	44	13 (29,5)	82	31 (37,8)
Grad 3-4	44	0	44	0	82	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt):						
Grad 1-4 anorektale Störung	44	1 (2,3)	44	0	82	0
Grad 3-4 anorektale Störung	44	0	44	0	82	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	44	15 (34,1)	44	10 (22,7)	82	16 (19,5)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	44	0	44	0	82	0
Übelkeit (PT):						
Grad 1-4	44	13 (29,5)	44	10 (22,7)	82	16 (19,5)
Grad 3-4	44	0	44	0	82	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	44	1 (2,3)	44	2 (4,5)	82	3 (3,7)
Grad 3-4	44	0	44	0	82	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)						

In der Population ACE trat bei 93,2% der Patienten mindestens ein UE auf. SUE wurden bei 13,6% der Patienten beobachtet. Es gab keine Todesfälle und lediglich einen Therapieabbruch aufgrund UE (2,3%). Anämien vom Grad 1-2 traten bei 4,5% der Patienten auf und abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 1-2 bei 13,6% der Patienten. Hämatologische Ereignisse traten nicht auf. 11,4% der Patienten berichteten Hautausschläge vom Grad 1-2 und 27,3% der Patienten berichteten psychiatrische Ereignisse vom Grad 1-2. Infektionen und parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-4 traten bei 52,3%, Fatigue vom Grad 1-2 bei 43,2% und Übelkeit vom Grad 1-2 bei 29,5% der Patienten auf. Ein Patient (2,3%) berichtete eine anorektale Störung vom Grad 1-2 und 34,1% der Patienten gastrointestinale Störungen vom Grad 1-2. Außerdem traten bei einem Patienten kardiale Ereignisse vom Grad 1-2 auf. Lediglich ein Patient (2,3%) hatte ein UE von besonderem Interesse vom Grad 3-4 (Infektionen und parasitäre Erkrankungen).

In der Population BDF trat bei 81,8% der Patienten mindestens ein UE auf. SUE wurden bei 11,4% der Patienten beobachtet. Es gab keine Todesfälle und lediglich einen Therapieabbruch aufgrund UE (2,3%). Anämien vom Grad 1-2 traten bei 2,3% der Patienten auf und abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 1-4 bei 9,1% der Patienten. Hier traten außerdem bei einem Patienten abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 3-4 auf. Hämatologische Ereignisse traten nicht auf. 2,3% der Patienten berichteten Hautausschläge vom Grad 1-2 und 20,5% der Patienten berichteten psychiatrische Ereignisse vom Grad 1-2. Infektionen und parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-2 traten bei 36,4%, Fatigue vom Grad 1-2 bei 29,5% und Übelkeit vom Grad 1-2 bei 22,7% der Patienten auf. 22,7% der Patienten berichteten gastrointestinale Störungen vom Grad 1-2. Außerdem traten bei zwei Patienten (4,5%) kardiale Ereignisse vom Grad 1-2 auf.

In der Population GH trat bei 92,7% der Patienten mindestens ein UE auf. SUE wurden bei 2,4% der Patienten beobachtet. Es gab keine Todesfälle oder Therapieabbrüche aufgrund UE. Anämien vom Grad 1-2 traten bei 8,5% der Patienten auf und abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 1-2 bei 19,5% der Patienten. Hämatologische Ereignisse traten nicht auf. 7,3% der Patienten berichteten Hautausschläge vom Grad 1-2 und 25,6% der Patienten berichteten psychiatrische Ereignisse vom Grad 1-2. Infektionen und parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-2 traten bei 24,4%, Fatigue vom Grad 1-2 bei 37,8% und Übelkeit vom Grad 1-2 bei 19,5% der Patienten auf. 19,5% der Patienten berichteten gastrointestinale Störungen vom Grad 1-2. Außerdem traten bei drei Patienten (3,7%) kardiale Ereignisse vom Grad 1-2 auf.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die einzelnen Gruppen separat dargestellt.

Tabelle 4-164: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population)

<b>Studie AI444040</b> Endpunkt	<b>Gruppe A</b> (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		<b>Gruppe B</b> (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		<b>Gruppe C</b> (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)	
Gesamtrate UE	15	13 (86,7)	16	12 (75,0)	14	13 (92,9)
SUE	15	2 (13,3)	16	0	14	2 (14,3)
Therapieabbruch aufgrund UE	15	0	16	0	14	1 (7,1)
Todesfälle	15	0	16	0	14	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	15	0	16	0	14	0
Grad 3-4	15	0	16	0	14	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	15	0	16	0	14	2 (14,3)
Grad 3-4	15	0	16	0	14	0

<b>Studie AI444040</b> Endpunkt	<b>Gruppe A</b> (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		<b>Gruppe B</b> (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		<b>Gruppe C</b> (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)	
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie	15	0	16	0	14	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	15	0	16	0	14	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	15	3 (20,0)	16	1 (6,3)	14	0
Grad 3-4	15	0	16	0	14	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	15	1 (6,7)	16	3 (18,8)	14	4 (28,6)
Grad 3-4	15	0	16	0	14	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	15	8 (53,3)	16	7 (43,8)	14	7 (50,0)
Grad 3-4	15	0	16	0	14	1 (7,1)
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	15	4 (26,7)	16	5 (31,3)	14	8 (57,1)
Grad 3-4	15	0	16	0	14	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)						
Grad 1-4 anorektale Störung	15	1 (6,7)	16	0	14	0
Grad 3-4 anorektale Störung	15	0	16	0	14	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	15	4 (26,7)	16	1 (6,3)	14	5 (35,7)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	15	0	16	0	14	0
Übelkeit (PT)						
Grad 1-4	15	4 (26,7)	16	1 (6,3)	14	5 (35,7)

<b>Studie AI444040</b> Endpunkt	<b>Gruppe A</b> (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		<b>Gruppe B</b> (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		<b>Gruppe C</b> (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)	
Grad 3-4	15	0	16	0	14	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	15	0	16	0	14	0
Grad 3-4	15	0	16	0	14	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)						

In der Gruppe A traten bei 86,7% der Patienten mindestens ein UE auf. SUE wurden bei 13,3% der Patienten beobachtet. Es gab keine Todesfälle oder Therapieabbrüche aufgrund UE. Anämien, abnormale Hämoglobinwerte sowie hämatologische und kardiale Ereignisse traten nicht auf. 20,0% der Patienten berichteten Hautausschläge vom Grad 1-2, ein Patient (6,7%) berichtete psychiatrische Ereignisse vom Grad 1-4. Infektionen und parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-2 traten bei 53,3%, Grad 1-2 Fatigue bei 26,7% und Grad 1-2 Übelkeit bei 26,7% der Patienten auf. Ein Patient (6,7%) berichtete anorektale Störungen vom Grad 1-2 und vier Patienten (26,7%) gastrointestinale Störungen vom Grad 1-2. UE vom Grad 3-4 traten nicht auf.

In der Gruppe B traten bei 75,0% der Patienten mindestens ein UE auf. Es gab keine SUE, Todesfälle oder Therapieabbrüche aufgrund UE. Anämien, abnormale Hämoglobinwerte, anorektale Störungen sowie hämatologische und kardiale Ereignisse traten nicht auf. 6,3% der Patienten berichteten Hautausschläge vom Grad 1-2, 18,8% berichteten mindestens ein psychiatrisches Ereignis vom Grad 1-2. Infektionen und parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-2 traten bei 43,8%, Grad 1-2 Fatigue bei 31,3% und Grad 1-2 Übelkeit bei 6,3% der Patienten auf. Ein Patient (6,3%) berichtete gastrointestinale Störungen vom Grad 1-2. UE vom Grad 3-4 traten nicht auf.

In der Gruppe C traten bei 92,9% der Patienten mindestens ein UE auf. SUE wurden von 14,3% der Patienten berichtet, Therapieabbrüche aufgrund UE traten bei einem Patienten (7,1%) auf. Es gab keine Todesfälle. Anämien, Hautausschläge, anorektale Störungen sowie hämatologische und kardiale Ereignisse traten nicht auf. Abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 1-2 wurden bei 14,3% der Patienten beobachtet. 28,6% der Patienten berichteten mindestens ein psychiatrisches Ereignis vom Grad 1-2. Infektionen und parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-4 traten bei 50,0%, Fatigue vom Grad 1-4 bei 57,1% und Übelkeit vom Grad 1-2 bei 35,7% der Patienten auf. 35,7% der Patienten berichtete gastrointestinale Störungen vom Grad 1-2. Mindestens ein unerwünschtes Ereignis vom Grad 3-4 wurde bei einem Patienten (7,1%) beobachtet, dieser berichtete Infektionen oder parasitäre Erkrankungen vom Grad 3-4.

Tabelle 4-165: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		Gruppe E (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)		Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)	
	Gesamtrate UE	14	13 (92,9)	15	15 (100,0)	14
SUE	14	3 (21,4)	15	2 (13,3)	14	2 (14,3)
Therapieabbruch aufgrund UE	14	0	15	0	14	1 (7,1)
Todesfälle	14	0	15	0	14	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	14	0	15	2 (13,3)	14	1 (7,1)
Grad 3-4	14	0	15	0	14	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	14	0	15	4 (26,7)	14	4 (28,6)
Grad 3-4	14	0	15	0	14	1 (7,1)
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie	14	0	15	0	14	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	14	0	15	0	14	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	14	0	15	2 (13,3)	14	0
Grad 3-4	14	0	15	0	14	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	14	3 (21,4)	15	7 (46,7)	14	3 (21,4)
Grad 3-4	14	0	15	0	14	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	14	6 (42,9)	15	8 (53,3)	14	3 (21,4)
Grad 3-4	14	0	15	0	14	0
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	14	6 (42,9)	15	7 (46,7)	14	2 (14,3)

<b>Studie AI444040</b> Endpunkt	<b>Gruppe D</b> (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		<b>Gruppe E</b> (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)		<b>Gruppe F</b> (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)	
Grad 3-4	14	0	15	0	14	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt):						
Grad 1-4 anorektale Störung	14	0	15	0	14	0
Grad 3-4 anorektale Störung	14	0	15	0	14	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	14	4 (28,6)	15	6 (40,0)	14	5 (35,7)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	14	0	15	0	14	0
Übelkeit (PT):						
Grad 1-4	14	4 (28,6)	15	4 (26,7)	14	5 (35,7)
Grad 3-4	14	0	15	0	14	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	14	1 (7,1)	15	1 (6,7)	14	1 (7,1)
Grad 3-4	14	0	15	0	14	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)						

In der Gruppe D trat bei 92,9% der Patienten mindestens ein UE auf. SUE wurden bei 21,4% der Patienten beobachtet. Es gab keine Todesfälle oder Therapieabbrüche aufgrund UE. Anämien, abnormale Hämoglobinwerte, Hautausschläge, anorektale Störungen sowie hämatologische Ereignisse traten nicht auf. 21,4% der Patienten berichteten mindestens ein psychiatrisches Ereignis vom Grad 1-2. Infektionen und parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-2 traten bei 42,9%, Grad 1-2 Fatigue bei 42,9% und Grad 1-2 Übelkeit bei 28,6% der Patienten auf. Vier Patienten (28,6%) berichteten gastrointestinale Störungen vom Grad 1-2 und ein Patient (7,1%) kardiale Ereignisse. UE vom Grad 3-4 traten nicht auf.

In der Gruppe E trat bei allen 15 Patienten mindestens ein UE und bei zwei Patienten (13,3%) mindestens ein SUE auf. Es gab keine Todesfälle, Therapieabbrüche aufgrund UE sowie hämatologische Ereignisse. Bei 13,3% der Patienten wurde mindestens eine Anämie vom Grad 1-2 und bei 26,7% abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 1-2 beobachtet. 13,3% der Patienten berichteten Hautausschläge vom Grad 1-4 und 46,7% berichteten mindestens ein psychiatrisches Ereignis vom Grad 1-2. Infektionen und parasitäre Erkrankungen vom Grad

1-2 traten bei 53,3%, Grad 1-2 Fatigue bei 46,7% und Grad 1-2 Übelkeit bei 26,7% der Patienten auf. 40,0% der Patienten berichteten gastrointestinale Störungen vom Grad 1-2 und ein Patient (6,7%) mindestens ein kardiales Ereignis. UE vom Grad 3-4 traten nicht auf.

In der Gruppe F trat bei 78,6% der Patienten mindestens ein UE auf. SUE wurden von 14,3% der Patienten berichtet, Therapieabbrüche aufgrund UE traten bei einem Patienten (7,1%) auf. Todesfälle, Hautausschläge sowie hämatologische Ereignisse traten nicht auf. Anämien vom Grad 1-2 wurden bei 7,1% der Patienten, abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 1-4 bei 28,6% der Patienten beobachtet. 21,4% der Patienten berichteten mindestens ein psychiatrisches Ereignis vom Grad 1-2. Infektionen und parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-2 traten bei 21,4%, Grad 1-2 Fatigue bei 14,3% und Grad 1-2 Übelkeit bei 35,7% der Patienten auf. 35,7% der Patienten berichteten gastrointestinale Störungen vom Grad 1-2. Mindestens ein UE vom Grad 3-4 wurde bei einem Patienten (7,1%) beobachtet, bei diesem wurde ein abnormaler Hämoglobinwert vom Grad 3-4 gemessen.

Tabelle 4-166: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gruppen G und H, modifizierte ITT-Population)

<b>Studie AI444040</b> Endpunkt	<b>Gruppe G</b> (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) N / n (%)		<b>Gruppe H</b> (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)	
Gesamtrate UE	41	38 (92,7)	41	38 (92,7)
SUE	41	1 (2,4)	41	1 (2,4)
Therapieabbruch aufgrund UE	41	0	41	0
Todesfälle	41	0	41	0
Anämien (PT):				
Grad 1-4	41	0	41	7 (17,1)
Grad 3-4	41	0	41	0
Hämoglobin (Labor):				
Grad 1-4	41	2 (4,9)	41	14 (34,1)
Grad 3-4	41	0	41	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):				
Pancytopenie (zusammengesetzt)	41	0	41	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	41	0	41	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):				
Grad 1-4	41	2 (4,9)	41	4 (9,8)
Grad 3-4	41	0	41	0

<b>Studie AI444040</b> Endpunkt	<b>Gruppe G</b> <b>(GT1a/1b,</b> <b>Therapie-naiv,</b> <b>Behandlungsdauer 12 Wochen)</b> N / n (%)		<b>Gruppe H</b> <b>(GT2/3,</b> <b>Therapie-naiv, Behandlungsdauer</b> <b>24 Wochen, /RBV)</b> N / n (%)	
Psychiatrische Ereignisse (SOC):				
Grad 1-4	41	7 (17,1)	41	14 (34,1)
Grad 3-4	41	0	41	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):				
Grad 1-4	41	11 (26,8)	41	9 (22,0)
Grad 3-4	41	0	41	0
Fatigue (PT):				
Grad 1-4	41	16 (39,0)	41	15 (36,6)
Grad 3-4	41	0	41	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)				
Grad 1-4 anorektale Störung	41	0	41	0
Grad 3-4 anorektale Störung	41	0	41	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	41	8 (19,5)	41	8 (19,5)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	41	0	41	0
Übelkeit (PT):				
Grad 1-4	41	8 (19,5)	41	8 (19,5)
Grad 3-4	41	0	41	0
Kardiale Ereignisse (SOC):				
Grad 1-4	41	1 (2,4)	41	2 (4,9)
Grad 3-4	41	0	41	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)				

In der Gruppe G berichteten 92,7% der Patienten von mindestens einem UE und 2,4% der Patienten von einem SUE. Therapieabbrüche aufgrund UE, Todesfälle, Anämien, hämatologische Ereignisse und anorektale Störungen wurden nicht beobachtet. Bei 4,9% der Patienten wurden abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 1-2 beobachtet. Hautausschläge vom Grad 1-2 wurden von 4,9%, psychiatrische Ereignisse vom Grad 1-2 von 17,1% und Infektionen oder parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-2 von 26,8% der Patienten berichtet. Bei 39,0% der Patienten trat Grad 1-2 Fatigue auf. Gastrointestinale Störungen vom Grad 1-2 traten bei 19,5% der Patienten, Grad 1-2 Übelkeit bei 19,5% der Patienten und kardiale

Ereignisse vom Grad 1-2 bei einem Patienten (2,4%) auf. In dieser Gruppe wurden keine unerwünschten Ereignisse vom Grad 3 bis 4 beobachtet.

In der Gruppe H berichteten 92,7% der Patienten von mindestens einem UE und 2,4% der Patienten von einem SUE. Therapieabbrüche aufgrund UE, Todesfälle, hämatologische Ereignisse und anorektale Störungen wurden nicht beobachtet. Anämien vom Grad 1-2 traten bei 17,1% der Patienten auf. Bei 34,1% der Patienten wurden abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 1-2 beobachtet. Hautausschläge vom Grad 1-2 wurden von 9,8%, psychiatrische Ereignisse vom Grad 1-2 von 34,1% und Infektionen oder parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-2 von 22,0% der Patienten berichtet. Bei 36,6% der Patienten trat Grad 1-2 Fatigue auf. Grad 1-2 gastrointestinale Störungen und Übelkeit traten bei jeweils 19,5% der Patienten, und kardiale Ereignisse bei zwei Patienten (4,9%) auf. Auch in dieser Gruppe wurden keine unerwünschten Ereignisse vom Grad 3 bis 4 beobachtet.

Die Ergebnisse für Population BDF getrennt nach HCV-Genotyp 2 und 3 werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-167: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, gepoolte Population BDF mit HCV-Genotyp 2/3 getrennt nach Genotyp, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)	
	GT2 N=26	GT3 N=18
<b>Teilpopulation</b>		
Gesamtrate UE	23 (88,5)	13 (72,2)
SUE	5 (19,2)	0
Therapieabbruch aufgrund UE	1 (3,8)	0
Todesfälle	0	0
Anämien (PT):		
Grad 1-4	1 (3,8)	0
Grad 3-4	0	0
Hämoglobin (Labor):		
Grad 1-4	2 (7,7)	2 (11,1)
Grad 3-4	1 (3,8)	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):		
Pancytopenie (zusammengesetzt)	0	0
Grad 3-4 Neutropenie gefolgt von einer Infektion	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen)	
	n (%)	
Teilpopulation	GT2 N=26	GT3 N=18
Hautausschläge (zusammengesetzt):		
Grad 1-4	0	1 (5,6)
Grad 3-4	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):		
Grad 1-4	5 (19,2)	4 (22,2)
Grad 3-4	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):		
Grad 1-4	10 (38,5)	6 (33,3)
Grad 3-4	0	0
Fatigue (PT):		
Grad 1-4	9 (34,6)	4 (22,2)
Grad 3-4	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt):		
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	6 (23,1)	4 (22,2)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0
Übelkeit (PT):		
Grad 1-4	6 (23,1)	4 (22,2)
Grad 3-4	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):		
Grad 1-4	2 (7,7)	0
Grad 3-4	0	0
GT: HCV-Genotyp; nb: nicht berichtet; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)		

In der gepoolten Population BDF berichteten 88,5% der HCV-Genotyp-2- und 72,2% der HCV-Genotyp-3-infizierten Patienten mindestens ein UE. SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE traten lediglich bei den HCV-Genotyp 2-Patienten auf (bei 19,2% beziehungsweise 3,8%). Je ein Patient vom HCV-Genotyp 2- bzw. 3 berichtete Anämien (3,8%) bzw. Hautausschläge (5,6%) vom Grad 1-2. Abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 1-2 wurden bei einem Patienten (7,7%) mit HCV-Genotyp 2 und bei zwei Patienten (11,1%) mit HCV-Genotyp 3 gemessen. Ein HCV-Genotyp 2-infizierter Patient (3,8%) wies

abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 3-4 auf. Psychiatrische Ereignisse vom Grad 1-2 traten bei 19,2% der HCV-Genotyp 2-infizierten Patienten und bei 22,2% der HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten auf. Des Weiteren wurden Infektionen und parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-2 von 38,5% der Patienten mit HCV-Genotyp 2 und von 33,3% der Patienten mit HCV-Genotyp 3 berichtet, Fatigue vom Grad 1-2 von 34,6% beziehungsweise von 22,2%. Gastrointestinale Ereignisse vom Grad 1-2 und Übelkeit vom Grad 1-2 traten bei je 23,1% der HCV-Genotyp 2-infizierten Patienten und bei je 22,2% der HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten auf. Kardiale Ereignisse vom Grad 1-2 traten bei zwei Patienten (7,7%) mit HCV-Genotyp 2 auf.

Tabelle 4-168: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, Gruppen mit GT2/3 getrennt nach HCV-Genotyp, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, mit SOF-Lead- in-Phase) n (%)		Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)	
	GT2 N=9	GT3 N=7	GT2 N=8	GT3 N=6	GT2 N=9	GT3 N=5
<b>Teilpopulation</b>						
Gesamtrate UE	8 (88,9)	4 (57,1)	8 (100,0)	5 (83,3)	7 (77,8)	4 (80,0)
SUE	0	0	3 (37,5)	0	2 (22,2)	0
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	1 (11,1)	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	0	0	0	0	1 (11,1)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	0	0	0	0	2 (22,2)	2 (40,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	1 (11,1)	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie (zusammengesetzt)	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie gefolgt von einer Infektion	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, mit SOF-Lead- in-Phase) n (%)		Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)	
	GT2 N=9	GT3 N=7	GT2 N=8	GT3 N=6	GT2 N=9	GT3 N=5
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	0	1 (14,3)	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	3 (33,3)	0	1 (12,5)	2 (33,3)	1 (11,1)	2 (40,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	5 (55,6)	2 (28,6)	3 (37,5)	3 (50,0)	2 (22,2)	1 (20,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	4 (44,4)	1 (14,3)	4 (50,0)	2 (33,3)	1 (11,1)	1 (20,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt):						
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	1 (11,1)	0	2 (25,0)	2 (33,3)	3 (33,3)	2 (40,0)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT):						
Grad 1-4	1 (11,1)	0	2 (25,0)	2 (33,3)	3 (33,3)	2 (40,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	0	0	1 (12,5)	0	1 (11,1)	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, mit SOF-Lead- in-Phase) n (%)		Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)	
	GT2 N=9	GT3 N=7	GT2 N=8	GT3 N=6	GT2 N=9	GT3 N=5
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0

GT: HCV-Genotyp; nb: nicht berichtet; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Bei der getrennten Darstellung der Populationen mit HCV-Genotyp 2 und -Genotyp 3 der Studiengruppen B, D und F lassen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den HCV-Genotypen erkennen.

In Gruppe B berichteten 88,9% der HCV-Genotyp 2- und 57,1% der HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten von mindestens einem UE. Ein Patient des HCV-Genotyp 3 hatte Hautausschläge vom Grad 1-2, psychiatrische Ereignisse wurden von drei Patienten (33,3%) des HCV-Genotyp 2 berichtet. Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Fatigue wurden mehr von HCV-Genotyp 2-infizierten Patienten berichtet. Des Weiteren hatte ein HCV-Genotyp 2-infizierter Patient gastrointestinale Störungen vom Grad 1-2 und ein HCV-Genotyp 2-infizierter Patient berichtete von Übelkeit.

In Gruppe D hatten alle Patienten des HCV-Genotyp 2 und 83,3% der HCV-Genotyp 3-Patienten mindestens ein UE. Drei HCV-Genotyp 2-infizierte Patienten (37,5%) berichteten außerdem ein SUE. In beiden Populationen kamen psychiatrische Ereignisse, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Fatigue vor. Jeweils zwei Patienten des HCV-Genotyp 2 und des HCV-Genotyp 3 berichteten gastrointestinale Störungen und Übelkeit. Ein HCV-Genotyp 2-infizierter Patient erlitt außerdem ein kardiales Ereignis.

In Gruppe F berichteten 77,8% der HCV-Genotyp 2- und 80,0% der HCV-Genotyp 3-Patienten von mindestens einem UE. SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE traten bei zwei (22,2%) beziehungsweise einem (11,1%) der HCV-Genotyp 2-Patienten und bei keinem HCV-Genotyp 3-Patienten auf. Des Weiteren ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen HCV-Genotyp 2- und HCV-Genotyp 3-Patienten in der Gruppe F.

#### **Anwendung der MAIC-Methode zum Vergleich von DCV/SOF±RBV vs. TVR/PEG-IFNa/RBV bei HCV-Genotyp 1-infizierten Therapie-naiven Patienten**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der MAIC-Methode zum Vergleich von DCV/SOF±RBV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR/PEG-IFNa/RBV hinsichtlich der UE dargestellt.

Tabelle 4-169: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien für den MAIC, zVT TVR, modifizierte ITT-Population [alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation])

Studie Endpunkt	Behandlungsarme									
	Randomisiert zu TVR12+PR24 N / n (%)		Randomisiert zu TVR12+PR48 N / n (%)		Zugeteilt zu TVR12+PR48 <sup>1</sup> N / n (%)		Behandlung abgebrochen vor Behandlungswoche 20 N / n (%)		Gesamt N / n (%)	
<b>Sherman 2011</b>										
Therapieabbrüche aufgrund UE	162	1 (0,6)	160	20 (12,5)	118	12 (10,2)	100	62 (62,0)	540	95 (17,6)
Hautausschlag	162	60 (37,0)	160	62 (38,8)	118	47 (39,8)	100	33 (33,0)	540	202 (37,4)
Anämie	162	68 (42,0)	160	66 (41,3)	118	38 (32,2)	100	40 (40,0)	540	212 (39,3)
Fatigue	162	110 (67,9)	160	111 (69,4)	118	81 (68,6)	100	67 (67,0)	540	369 (68,3)
Diarrhö	162	48 (29,6)	160	54 (33,8)	118	38 (32,2)	100	24 (24,0)	540	164 (30,4)
Übelkeit	162	71 (43,8)	160	76 (47,5)	118	61 (51,7)	100	45 (45,0)	540	253 (46,9)
Schlaflosigkeit	162	50 (30,9)	160	62 (38,8)	118	44 (37,3)	100	26 (26,0)	540	182 (33,7)
<b>Jacobson 2011</b>										
	Randomisiert zu TVR12+PR24/36 <sup>2</sup>									
Therapieabbrüche aufgrund UE	363					36 (9,9)				
Hautausschlag	363					133 (36,6)				
Anämie	363					135 (37,2)				
Fatigue	363					207 (57,0)				
Diarrhö	363					102 (28,1)				
Übelkeit	363					156 (43,0)				
Schlaflosigkeit	363					117 (32,2)				

Studie	Behandlungsarme
<b>Endpunkt</b>	
<p>1: Patienten mit detektierbarer RNA zu Woche 4 und 12 bekamen PEG-IFNa-2a/RBV für 48 Wochen, Patienten mit undetektierbarer RNA zu Woche 4 und 12 werden randomisiert zu PEG-IFNa/RBV für 24 oder 48 Wochen</p> <p>2: Patienten mit detektierbarer RNA zu Woche 4 und 12 bekamen PEG-IFNa-2a/RBV für 48 Wochen, Patienten mit undetektierbarer RNA zu Woche 4 und 12 bekamen PEG-IFNa-2a/RBV für 24 Wochen</p> <p>GT: HCV-Genotyp; PEG-IFNa-2a: Pegyliertes Interferon alfa 2a; PR24/48: PEG-IFNa-2a/RBV für 24/48 Wochen; RBV: Ribavirin; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response); TVR12: Telaprevir für 12 Wochen</p>	

Für die Analyse der Sicherheit wurde aus der Studie Sherman 2011 die gesamte Population eingeschlossen. 17,6% der dort betrachteten Patienten brachen die Therapie aufgrund UE ab. Das häufigste hier berichtete UE ist Fatigue (68,3%), ein erheblicher Anteil der Patienten berichtete außerdem von Übelkeit (46,9%), Anämien (39,3%), Hautausschlägen (37,4%), Schlaflosigkeit (33,7%) und Diarrhö (30,4%). Aus der Studie Jacobson 2011 wird, wie beim dauerhaften virologischen Ansprechen, die Studiengruppe extrahiert, in dem TVR für 12 Wochen gegeben wird. Hierbei brachen 9,9% der Patienten die Therapie aufgrund eines UE ab. Auch bei Jacobson 2011 wird als häufigstes UE Fatigue berichtet (57,0%), Übelkeit trat bei 43,0%, Anämien und Hautausschläge bei 37,2% bzw. 36,6%, Schlaflosigkeit bei 32,2% und Diarrhö bei 28,1% der Patienten auf.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Für den MAIC von DCV/SOF±RBV gegen TVR/PEG-IFNa/RBV wurde die gesamte Population aus der Studie Sherman 2011 mit der zulassungskonformen Gruppe der Studie Jacobson 2011 gepoolt. Im Bereich HCV kann aufgrund der Ähnlichkeit der Designs und Protokolle klinischer Studien und der standardisierten Dokumentation von UE anhand der MedDRA Kodierung von einer klinischen Homogenität der beiden Studien Jacobson 2011 und Sherman 2011 ausgegangen werden. Es wurde kein Heterogenitätstest berechnet, allerdings kann aufgrund der vergleichbaren Baseline-Charakteristika und UE-Raten von einer statistischen Homogenität ausgegangen werden.

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

Tabelle 4-170: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAIC, Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, DCV/SOF±RBV vs. TVR/PEG-IFNa/RBV)

Studiengruppe Endpunkt	DCV/SOF±RBV (AI444040)		TVR/PEG-IFNa/RBV (Sherman 2011 und Jacobson 2011)		Behandlungseffekt		
	N	Anteil Patienten mit Ereignis (%)	N	Anteil Patienten mit Ereignis (%)	Differenz [95%-KI], p- Wert	zusätzlich berechnet <sup>a</sup> : OR [95%-KI], p-Wert	zusätzlich berechnet <sup>a</sup> : RR [95%-KI], p-Wert
<b>DCV<sub>ACEGH</sub></b>							
Therapieabbrüche aufgrund UE							
Vor Adjustierung		0,8		14,5	-0,14 [-0,16; -0,11]; <0,001	0,05 [0,01; 0,35]; 0,0027	0,06 [0,01; 0,40]; 0,0039
Nach Adjustierung	123	0,5	903	14,5	-0,14 [-0,17; -0,12]; <0,001	0,05 [0,01; 0,35]; 0,0027	0,06 [0,01; 0,40]; 0,0039
Hautausschlag							
Vor Adjustierung		8,9		37,1	-0,28 [-0,34; -0,22]; <0,001	0,17 [0,09; 0,31]; <0,0001	0,24 [0,14; 0,43]; <0,0001
Nach Adjustierung	123	15,4	903	37,1	-0,22 [-0,34; -0,09]; <0,001	0,31 [0,19; 0,51]; <0,0001	0,42 [0,27; 0,64]; <0,0001
Anämie							
Vor Adjustierung		7,3		38,4	-0,31 [-0,37; -0,26]; <0,001	0,13 [0,06; 0,25]; <0,0001	0,19 [0,10; 0,36]; <0,0001
Nach Adjustierung	123	2,6	903	38,4	-0,36 [-0,40; -0,32]; <0,001	0,05 [0,02; 0,15]; <0,0001	0,08 [0,03; 0,22]; <0,0001
Fatigue							
Vor Adjustierung		40,7		63,8	-0,23 [-0,32; -0,14]; <0,001	0,39 [0,26; 0,57]; <0,0001	0,64 [0,51; 0,79]; <0,0001
Nach Adjustierung	123	36,9	903	63,8	-0,27 [-0,42; -0,12]; <0,001	0,34 [0,23; 0,50]; <0,0001	0,59 [0,46; 0,74]; <0,0001
Diarrhö							
Vor Adjustierung		9,8		29,5	-0,20 [-0,26; -0,14]; <0,001	0,26 [0,14; 0,48]; <0,0001	0,33 [0,19; 0,57]; 0,0001
Nach Adjustierung	123	12,4	903	29,5	-0,17 [-0,30; -0,04]; 0,011	0,36 [0,21; 0,62]; 0,0002	0,44 [0,28; 0,71]; 0,0006
Übelkeit							
Vor Adjustierung		23,6		45,3	-0,22 [-0,30; -0,14]; <0,001	0,37 [0,24; 0,58]; <0,0001	0,52 [0,38; 0,72]; 0,0001
Nach Adjustierung	123	26,0	903	45,3	-0,19 [-0,34; -0,04]; 0,012	0,42 [0,28; 0,65]; 0,0001	0,57 [0,42; 0,78]; 0,0004
Schlaflosigkeit							

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

Studiengruppe Endpunkt	DCV/SOF±RBV (AI444040)		TVR/PEG-IFNa/RBV (Sherman 2011 und Jacobson 2011)		Behandlungseffekt		
	N	Anteil Patienten mit Ereignis (%)	N	Anteil Patienten mit Ereignis (%)	Differenz [95%-KI], p- Wert	zusätzlich berechnet <sup>a</sup> : OR [95%-KI], p-Wert	zusätzlich berechnet <sup>a</sup> : RR [95%-KI], p-Wert
Vor Adjustierung	123	9,8	903	33,1	-0,23 [-0,29; -0,17]; <0,001	0,22 [0,12; 0,40]; <0,0001	0,29 [0,17; 0,51]; <0,0001
Nach Adjustierung		12,9			-0,20 [-0,31; -0,09]; <0,001	0,30 [0,18; 0,52]; <0,0001	0,39 [0,25; 0,63]; 0,0001
<b>DCV<sub>G</sub></b>							
Therapieabbrüche aufgrund UE							
Vor Adjustierung	40	0,0	903	14,5	-0,15 [-0,18; -0,11]; 0,009	0,07 [0,00; 1,19]; 0,0658	0,08 [0,01; 1,32]; 0,0783
Nach Adjustierung		0,0			-0,15 [-0,17; -0,12]; <0,001	0,07 [0,00; 1,19]; 0,0658	0,08 [0,01; 1,32]; 0,0783
Hautausschlag							
Vor Adjustierung	40	5,0	903	37,1	-0,32 [-0,40; -0,25]; <0,001	0,09 [0,02; 0,37]; 0,0009	0,13 [0,03; 0,52]; 0,0037
Nach Adjustierung		0,5			-0,37 [-0,40; -0,33]; <0,001	0,04 [0,01; 0,32]; 0,0020	0,07 [0,01; 0,47]; 0,0064
Anämie							
Vor Adjustierung	40	0,0	903	38,4	-0,38 [-0,42; -0,34]; <0,001	0,02 [0,00; 0,32]; 0,0059	0,03 [0,00; 0,50]; 0,0141
Nach Adjustierung		0,0			-0,38 [-0,42; -0,35]; <0,001	0,02 [0,00; 0,32]; 0,0059	0,03 [0,00; 0,50]; 0,0141
Fatigue							
Vor Adjustierung	40	40,0	903	63,8	-0,24 [-0,39; -0,08]; 0,002	0,38 [0,20; 0,72]; 0,0032	0,63 [0,43; 0,92]; 0,0169
Nach Adjustierung		1,5			-0,62 [-0,66; -0,59]; <0,001	0,01 [0,00; 0,11]; <0,0001	0,04 [0,01; 0,27]; 0,0010
Diarrhö							
Vor Adjustierung	40	5,0	903	29,5	-0,24 [-0,32; -0,17]; <0,001	0,13 [0,03; 0,53]; 0,0045	0,17 [0,04; 0,66]; 0,0103
Nach Adjustierung		19,9			-0,10 [-0,41; 0,22]; 0,553	0,60 [0,27; 1,32]; 0,2019	0,68 [0,36; 1,27]; 0,2268
Übelkeit							
Vor Adjustierung	40	20,0	903	45,3	-0,25 [-0,38; -0,12]; 0,002	0,30 [0,14; 0,66]; 0,0028	0,44 [0,24; 0,82]; 0,0102
Nach Adjustierung		53,7			0,08 [-0,34; 0,51]; 0,698	1,48 [0,78; 2,79]; 0,2304	1,21 [0,91; 1,62]; 0,1884
Schlaflosigkeit							
Vor Adjustierung	40	10,0	903	33,1	-0,23 [-0,33; -0,13]; 0,002	0,22 [0,08; 0,64]; 0,0050	0,30 [0,12; 0,77]; 0,0120
Nach Adjustierung		34,9			0,02 [-0,47; 0,50]; 0,943	1,09 [0,56; 2,11]; 0,8041	1,06 [0,69; 1,63]; 0,8015

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

Studiengruppe Endpunkt	DCV/SOF±RBV (AI444040)		TVR/PEG-IFNa/RBV (Sherman 2011 und Jacobson 2011)		Behandlungseffekt		
	N	Anteil Patienten mit Ereignis (%)	N	Anteil Patienten mit Ereignis (%)	Differenz [95%-KI], p- Wert	zusätzlich berechnet <sup>a</sup> : OR [95%-KI], p-Wert	zusätzlich berechnet <sup>a</sup> : RR [95%-KI], p-Wert
<p>a: um einem konservativen Ansatz zu entsprechen, wurde nach Gewichtung bei nicht ganzer Patientenzahl in der DCV-Gruppe aufgerundet.                      DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response); TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse</p>							

Bei der Analyse unter Verwendung der gepoolten Population A, C, E, G und H ergeben sich für alle hier betrachteten Kategorien von UE statistisch signifikante Vorteile für DCV/SOF±RBV, unabhängig davon, ob die Baseline-Charakteristika in der DCV/SOF±RBV-Gruppe adjustiert wurden oder nicht.

Wird die Gruppe G der Studie AI444040 mit Therapie-naiven Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion und 12-wöchiger Behandlung betrachtet, ergeben sich hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund UE (nur anhand der Differenz), Hautausschläge, Anämie und Fatigue beim MAIC statistisch signifikante Unterschiede zugunsten DCV/SOF, unabhängig davon, ob die Baseline-Charakteristika in der DCV/SOF-Gruppe adjustiert wurden oder nicht. Bezüglich Diarrhö, Übelkeit und Schlaflosigkeit ergeben sich vor der Adjustierung statistisch signifikante Vorteile für DCV/SOF, werden die Baseline-Charakteristika in der DCV/SOF-Gruppe adjustiert, sind die Unterschiede nicht signifikant.

Eine Konsistenzprüfung ist nicht nötig, da keine direkte Evidenz vorliegt.

Aufgrund der Übertragbarkeit der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext, kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

***Anwendung der MAIC-Methode zum Vergleich von DCV/SOF±RBV vs. BOC/PEG-IFNa/RBV bei HCV-Genotyp 1-infizierten Therapie-naiven Patienten***

Im Folgenden werden die Ergebnisse der MAIC-Methode zum Vergleich von DCV/SOF±RBV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BOC/PEG-IFNa/RBV hinsichtlich der UE dargestellt.

In der Studie Poordad 2011 brachen 45 Patienten (12,2%) die Behandlung aufgrund UE ab. 182 Patienten (49,5%) berichteten des Weiteren von Anämien, 196 (53,3%) von Fatigue, 175 (47,6%) von Übelkeit und 117 (31,8%) von Schlaflosigkeit (siehe Tabelle 4-171).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Da lediglich eine Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den MAIC von DCV/SOF±RBV im Vergleich zu einer Behandlung mit BOC/PEG-IFNa/RBV (Poordad 2011) eingeschlossen wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

Tabelle 4-171: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MAIC, Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, DCV/SOF±RBV vs. BOC/PEG-IFNa/RBV)

Studiengruppe Endpunkt	DCV/SOF±RBV (AI444040)		BOC/PEG-IFNa/RBV (Poordad 2011)		Behandlungseffekt		
	N	Anteil Patienten mit Ereignis (%)	N	Anteil Patienten mit Ereignis (%)	Differenz [95%-KI], p- Wert	zusätzlich berechnet <sup>a</sup> : OR [95%-KI], p-Wert	zusätzlich berechnet <sup>a</sup> : RR [95%-KI], p-Wert
<b>DCV<sub>ACEGH</sub></b>							
Therapieabbrüche aufgrund UE							
Vor Adjustierung		0,8		12,2	-0,11 [-0,15; -0,08]; <0,001	0,06 [0,01; 0,42]; 0,0051	0,07 [0,01; 0,47]; 0,0067
Nach Adjustierung	126	0,1	368		-0,12 [-0,15; -0,09]; <0,001	0,06 [0,01; 0,42]; 0,0051	0,07 [0,01; 0,47]; 0,0067
Anämie							
Vor Adjustierung		7,1		49,5	-0,42 [-0,49; -0,36]; <0,001	0,08 [0,04; 0,16]; <0,0001	0,15 [0,08; 0,28]; <0,0001
Nach Adjustierung	125	1,9	368		-0,48 [-0,53; -0,42]; <0,001	0,03 [0,01; 0,08]; <0,0001	0,05 [0,02; 0,15]; <0,0001
Fatigue							
Vor Adjustierung		39,7		53,3	-0,14 [-0,24; -0,04]; 0,009	0,59 [0,39; 0,88]; 0,0108	0,75 [0,59; 0,95]; 0,0170
Nach Adjustierung	125	30,5	368		-0,23 [-0,43; -0,02]; 0,030	0,40 [0,26; 0,61]; <0,0001	0,59 [0,44; 0,77]; 0,0002
Übelkeit							
Vor Adjustierung		23,0		47,6	-0,25 [-0,33; -0,16]; <0,001	0,33 [0,21; 0,53]; <0,0001	0,49 [0,35; 0,68]; <0,0001
Nach Adjustierung	125	27,4	368		-0,20 [-0,41; 0,01]; 0,062	0,43 [0,28; 0,67]; 0,0002	0,59 [0,44; 0,80]; 0,0006
Schlaflosigkeit							
Vor Adjustierung		10,3		31,8	-0,21 [-0,29; -0,14]; <0,001	0,25 [0,13; 0,46]; <0,0001	0,33 [0,19; 0,56]; <0,0001
Nach Adjustierung	125	15,3	368		-0,17 [-0,31; -0,03]; 0,020	0,41 [0,24; 0,69]; 0,0009	0,50 [0,33; 0,77]; 0,0017
<b>DCV<sub>G</sub></b>							
Therapieabbrüche aufgrund UE							
Vor Adjustierung		0,0		12,2	-0,12 [-0,16; -0,08]; 0,018	0,09 [0,01; 1,42]; 0,0860	0,10 [0,01; 1,54]; 0,0979
Nach Adjustierung	41	0,0	368		-0,12 [-0,16; -0,09]; <0,001	0,09 [0,01; 1,42]; 0,0860	0,10 [0,01; 1,54]; 0,0979

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

Studiengruppe Endpunkt	DCV/SOF±RBV (AI444040)		BOC/PEG-IFNa/RBV (Poordad 2011)		Behandlungseffekt		
	N	Anteil Patienten mit Ereignis (%)	N	Anteil Patienten mit Ereignis (%)	Differenz [95%-KI], p- Wert	zusätzlich berechnet <sup>a</sup> : OR [95%-KI], p-Wert	zusätzlich berechnet <sup>a</sup> : RR [95%-KI], p-Wert
Anämie							
Vor Adjustierung	41	0,0	368	49,5	-0,49 [-0,55; -0,44]; <0,001	0,01 [0,00; 0,20]; 0,0021	0,02 [0,00; 0,38]; 0,0081
Nach Adjustierung		0,0			-0,49 [-0,55; -0,44]; <0,001	0,01 [0,00; 0,20]; 0,0021	0,02 [0,00; 0,38]; 0,0081
Fatigue							
Vor Adjustierung	41	39,0	368	53,3	-0,14 [-0,30; 0,02]; 0,084	0,56 [0,29; 1,09]; 0,0867	0,73 [0,49; 1,09]; 0,1222
Nach Adjustierung		33,0			-0,20 [-0,61; 0,20]; 0,330	0,46 [0,23; 0,90]; 0,0227	0,64 [0,41; 0,99]; 0,0455
Übelkeit							
Vor Adjustierung	41	19,5	368	47,6	-0,28 [-0,41; -0,15]; <0,001	0,27 [0,12; 0,59]; 0,0012	0,41 [0,22; 0,77]; 0,0056
Nach Adjustierung		27,2			-0,20 [-0,59; 0,19]; 0,306	0,46 [0,23; 0,92]; 0,0288	0,62 [0,38; 1,00]; 0,0511
Schlaflosigkeit							
Vor Adjustierung	41	9,8	368	31,8	-0,22 [-0,32; -0,12]; 0,003	0,23 [0,08; 0,67]; 0,0066	0,31 [0,12; 0,79]; 0,0141
Nach Adjustierung		23,8			-0,08 [-0,47; 0,31]; 0,686	0,69 [0,33; 1,46]; 0,3333	0,77 [0,44; 1,34]; 0,3530

a: um einem konservativen Ansatz zu entsprechen, wurde nach Gewichtung bei nicht ganzer Patientenzahl in der DCV-Gruppe aufgerundet.  
BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response); UE: unerwünschte Ereignisse

Bei der Analyse unter Verwendung der gepoolten Population A, C, E, G und H ergeben sich für alle hier betrachteten Kategorien von UE statistisch signifikante Vorteile für DCV/SOF±RBV vor und nach Adjustierung der Baseline-Charakteristika in der DCV/SOF±RBV-Gruppe. Beim Vergleich nach der Adjustierung ist der Unterschied bezüglich Übelkeit nicht statistisch signifikant bei Betrachtung der Differenz.

Wird Gruppe G der Studie AI444040 mit Therapie-naiven Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion und 12-wöchiger Behandlung betrachtet, ergeben sich hinsichtlich Therapieabbrüche aufgrund UE und Anämie beim MAIC statistisch signifikante Unterschiede zugunsten DCV/SOF nach Betrachtung der Differenz, unabhängig davon, ob die Baseline-Charakteristika in der DCV/SOF-Gruppe adjustiert wurden oder nicht. Bezüglich Übelkeit und Schlaflosigkeit ergeben sich vor der Adjustierung statistisch signifikante Vorteile für DCV/SOF, werden die Baseline-Charakteristika in der DCV/SOF-Gruppe adjustiert, sind die Unterschiede nicht signifikant hinsichtlich der Differenz, jedoch statistisch signifikant hinsichtlich des OR und RR. Bei Betrachtung der Fatigue zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen vor Adjustierung, nach Adjustierung zeigen die Ergebnisse einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten DCV/SOF nach dem OR und RR, jedoch nicht nach der Differenz.

Eine Konsistenzprüfung ist nicht nötig, da keine direkte Evidenz vorliegt.

Aufgrund der Übertragbarkeit der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext, kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

#### 4.3.2.3.3.2 Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose

Tabelle 4-172: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen)		Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV)		Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen)	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Gesamtrate UE	21	16 (76,2)	20	20 (100,0)	41	36 (87,8)
SUE	21	0	20	2 (10,0)	41	2 (4,9)
Therapieabbruch aufgrund UE	21	0	20	0	41	0
Todesfälle	21	0	20	0	41	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	21	0	20	3 (15,0)	41	3 (7,3)

<b>Studie AI444040</b> Endpunkt	<b>Gruppe I</b> <b>(GT1a/1b,</b> <b>vorbehandelt,</b> <b>Behandlungsdauer</b> <b>24 Wochen)</b> N / n (%)		<b>Gruppe J</b> <b>(GT1a/1b,</b> <b>vorbehandelt,</b> <b>Behandlungsdauer 24</b> <b>Wochen, /RBV)</b> N / n (%)		<b>Population IJ</b> <b>(GT1a/1b,</b> <b>vorbehandelt,</b> <b>Behandlungsdauer 24</b> <b>Wochen)</b> N / n (%)	
Grad 3-4	21	0	20	0	41	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	21	0	20	6 (30,0)	41	6 (14,6)
Grad 3-4	21	0	20	0	41	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie (zusammengesetzt)	21	0	20	0	41	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	21	0	20	0	41	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	21	1 (4,8)	20	6 (30,0)	41	7 (17,1)
Grad 3-4	21	0	20	0	41	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	21	1 (4,8)	20	4 (20,0)	41	5 (12,2)
Grad 3-4	21	0	21	0	41	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
						41
Grad 1-4	21	3 (14,3)	20	5 (25,0)	41	8 (19,5)
Grad 3-4	21	0	20	0	41	0
Fatigue (PT):						
						41
Grad 1-4	21	6 (28,6)	20	9 (45,0)	41	15 (36,6)
Grad 3-4	21	0	20	0	41	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)						
Grad 1-4 anorektale Störung	21	0	20	2 (10,0)	41	2 (4,9)
Grad 3-4 anorektale Störung	21	0	20	0	41	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	21	1 (4,8)	20	2 (10,0)	41	3 (7,3)

<b>Studie AI444040</b> Endpunkt	<b>Gruppe I</b> (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		<b>Gruppe J</b> (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)		<b>Population IJ</b> (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)	
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	21	0	20	0	41	0
Übelkeit (PT):						
Grad 1-4	21	0	20	2 (10,0)	41	2 (4,9)
Grad 3-4	21	0	20	0	41	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	21	0	20	0	41	0
Grad 3-4	21	0	20	0	41	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)						

In der Gruppe I zur vorbehandelten Zielpopulation berichteten 76,2% der Patienten mindestens ein UE. Bei zusätzlicher Gabe von RBV berichteten alle Patienten (100%) mindestens ein UE. SUE wurden von keinem Patienten in Gruppe I und von zwei (10,0%) Patienten in Gruppe J berichtet.

Therapieabbrüche aufgrund UE, Todesfälle, hämatologische Ereignisse oder kardiale Ereignisse wurden in keiner der vorbehandelten Gruppen beobachtet. Anämien traten bei keinem der Patienten in Gruppe I und bei 3 (15,0%) Patienten in Gruppe J auf, abnormale Hämoglobinwerte bei 30,0% in Gruppe J. Hautausschläge vom Grad 1-2 wurden von ca. 5% der Patienten in Gruppe I und von 6 (30,0%) Patienten in Gruppe J berichtet. In Gruppe I berichtete ein Patient (4,8%) psychiatrische Ereignisse und in Gruppe J traten sie bei 4 Patienten (20,0%) auf. Infektionen oder parasitäre Erkrankungen wurden bei 14,3% der Patienten in Gruppe I und bei 25,0% der Patienten in Gruppe J festgestellt. Fatigue wurde bei 28,6% der Patienten in Gruppe I und bei 45,0% in Gruppe J beobachtet. In Gruppe I traten lediglich bei einem Patienten gastrointestinale Störungen auf, in Gruppe J traten bei jeweils zwei Patienten (10,0%) anorektale bzw. gastrointestinale Störungen auf. Übelkeit wurde von zwei Patienten (10,0%) der Patienten in Gruppe J berichtet. Insgesamt lässt sich feststellen, dass UE in Gruppe J häufiger auftraten als in Gruppe I, was vermutlich auf die zusätzliche Gabe von RBV in Gruppe J zurückzuführen ist.

Es traten keine UE vom Grad 3-4 in den Gruppen I und J auf.

Tabelle 4-173: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, ohne Ribavirin,

getrennt nach Art des Versagens bei der vorhergehenden Therapie, modifizierte ITT-Population)

<b>Studie AI444040</b> Endpunkt	<b>Gruppe I Breakthrough (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)</b>		<b>Gruppe I Nonresponse (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)</b>		<b>Gruppe I Relapse (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)</b>	
Gesamtrate UE	7	5 (71,4)	5	4 (80,0)	9	7 (77,8)
SUE	7	0	5	0	9	0
Therapieabbruch aufgrund UE	7	0	5	0	9	0
Todesfälle	7	0	5	0	9	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	7	0	5	0	9	0
Grad 3-4	7	0	5	0	9	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	7	0	5	0	9	0
Grad 3-4	7	0	5	0	9	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie (zusammengesetzt)	7	0	5	0	9	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	7	0	5	0	9	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	7	1 (14,3)	5	0	9	0
Grad 3-4	7	0	5	0	9	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	7	1 (14,3)	5	0	9	0
Grad 3-4	7	0	5	0	9	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	7	1 (14,3)	5	0	9	2 (22,2)
Grad 3-4	7	0	5	0	9	0

<b>Studie AI444040</b> Endpunkt	<b>Gruppe I Breakthrough (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)</b>		<b>Gruppe I Nonresponse (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)</b>		<b>Gruppe I Relapse (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)</b>	
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	7	3 (42,9)	5	2 (40,0)	9	1 (11,1)
Grad 3-4	7	0	5	0	9	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)						
Grad 1-4 anorektale Störung	7	0	5	0	9	0
Grad 3-4 anorektale Störung	7	0	5	0	9	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	7	0	5	0	9	1 (11,1)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	7	0	5	0	9	0
Übelkeit (PT):						
Grad 1-4	7	0	5	0	9	0
Grad 3-4	7	0	5	0	9	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	7	0	5	0	9	0
Grad 3-4	7	0	5	0	9	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)						

Bei der Betrachtung der vorbehandelten Patienten der Gruppe I getrennt nach Art des Versagens bei der vorhergehenden Triple-Therapie fallen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Patienten auf.

### Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Für den Endpunkt UE gilt die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, da dies in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 jeweils für die Studienpopulation gezeigt wurde.

#### **4.3.2.3.3 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.3.*

Da Studie AI444040 keinen Vergleich gegen eine andere Therapieoption enthält, sind Interaktionstests auf Effektmodifikation nicht möglich. Zur Untersuchung, ob die Ergebnisse konsistent in allen Subgruppen bestehen, werden die Endpunkte, stratifiziert nach folgenden als relevant erachteten Variablen dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Zentren
- Ausgangsviruslast
- Fibrotest Score

Die Wahl der Cut-Offs für kontinuierliche Variablen wird im Folgenden begründet.

##### **Alter**

Um valide Aussagen über Ergebnisse in einzelnen Subgruppen machen zu können, ist es nötig, eine annähernd ausgewogene Patientenzahl in den Subgruppen zu gewährleisten. In der vorliegenden Studie wurde demnach als Cut-Off für die Subgruppe nach Alter das mediane Alter über alle Behandlungsgruppen verwendet. Damit ist eine ausgewogene Patientenzahl über die Subgruppen gewährleistet.

##### **Zentren**

Die Studie wurde in den USA (17 Zentren) und in Puerto Rico (1 Zentrum) durchgeführt.

##### **Ausgangsviruslast**

Als Cut-Off für den Krankheitsschwereindikator wurde der in der Studie präspezifizierte und übliche Cut-Off von 800.000 IU/ml verwendet.

##### **Fibrotest Score**

Mittels des Fibrotest Scores kann der Fibrosegrad eines Patienten ermittelt werden. Als üblicher Cut-Off wird hierbei ein Wert von 0,72 verwendet (Poynard et al., 2004).

#### **4.3.2.3.3.1 Dauerhaftes virologisches Ansprechen**

##### **4.3.2.3.3.1.1 Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose**

Im Folgenden werden die Subgruppenergebnisse für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) für therapie-naive Patienten ohne Zirrhose gezeigt. Dabei wird zu jeder

Stratifizierungsvariablen ein eigener Unterpunkt gebildet und dann die entsprechenden Subgruppenanalysen zu jeder Studiengruppe gezeigt.

Es ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der SVR-Raten gemessen am SVR<sub>12</sub> bzw. SVR<sub>24</sub> zwischen den unterschiedlichen Subgruppen. Geringe Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen und ungleiche Gruppengrößen innerhalb einer Studiengruppe bei den Analysen getrennt nach HCV-RNA und Fibrotest Score schränken die Aussagefähigkeit ein.

#### a. Subgruppenanalysen nach Alter

Tabelle 4-174: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) N / n (%)	
	<54 Jahre N=19	≥54 Jahre N=25	<54 Jahre N=30	≥54 Jahre N=14	<54 Jahre N=38	≥54 Jahre N=44
SVR <sub>12</sub>	19 (100,0)	25 (100,0)	26 (86,7)	13 (92,9)	37 (97,4)	43 (97,7)
SVR <sub>24</sub>	18 (94,7)	25 (100,0)	27 (90,0)	14 (100,0)	36 (94,7)	41 (93,2)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Tabelle 4-175: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe A (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe C (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)	
	<54 Jahre N=5	≥54 Jahre N=10	<54 Jahre N=11	≥54 Jahre N=5	<54 Jahre N=7	≥54 Jahre N=7
SVR <sub>12</sub>	5 (100,0)	10 (100,0)	9 (81,8)	5 (100,0)	7 (100,0)	7 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	4 (80,0)	10 (100,0)	9 (81,8)	5 (100,0)	7 (100,0)	7 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Tabelle 4-176: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe E (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)		Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)	
	<54 Jahre N=9	≥54 Jahre N=5	<54 Jahre N=7	≥ 54 Jahre N=8	<54 Jahre N=10	≥54 Jahre N=4
SVR <sub>12</sub>	9 (100,0)	4 (80,0)	7 (100,0)	8 (100,0)	8 (80,0)	4 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	9 (100,0)	5 (100,0)	7 (100,0)	8 (100,0)	9 (90,0)	4 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Tabelle 4-177: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Gruppen G und H, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe G (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)		Gruppe H (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen, /RBV) N / n (%)	
	<54 Jahre N=19	≥54 Jahre N=22	<54 Jahre N=19	≥54 Jahre N=22
SVR <sub>12</sub>	19 (100,0)	22 (100,0)	18 (94,7)	21 (95,5)
SVR <sub>24</sub>	17 (89,5)	22 (100,0)	19 (100,0)	19 (95,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

## b. Subgruppenanalysen nach Geschlecht

Tabelle 4-178: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) N / n (%)	
	männlich N=23	weiblich N=21	männlich N=22	weiblich N=22	männlich N=41	weiblich N=41
SVR <sub>12</sub>	23 (100,0)	21 (100,0)	19 (86,4)	20 (90,9)	39 (95,1)	41 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	23 (100,0)	20 (95,2)	21 (95,5)	20 (90,9)	37 (90,2)	40 (97,6)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Tabelle 4-179: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe A (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe C (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)	
	männlich N=7	weiblich N=8	männlich N=11	weiblich N=5	männlich N=9	weiblich N=5
SVR <sub>12</sub>	7 (100,0)	8 (100,0)	10 (90,9)	4 (80,0)	9 (100,0)	5 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	7 (100,0)	7 (87,5)	10 (90,9)	4 (80,0)	9 (100,0)	5 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Tabelle 4-180: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe E (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)		Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)	
	männlich N=6	weiblich N=8	männlich N=7	weiblich N=8	männlich N=5	weiblich N=9
SVR <sub>12</sub>	5 (83,3)	8 (100,0)	7 (100,0)	8 (100,0)	4 (80,0)	8 (88,9)
SVR <sub>24</sub>	6 (100,0)	8 (100,0)	7 (100,0)	8 (100,0)	5 (100,0)	8 (88,9)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Tabelle 4-181: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Gruppen G und H, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe G (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)		Gruppe H (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen, /RBV) N / n (%)	
	männlich N=20	weiblich N=21	männlich N=21	weiblich N=20
SVR <sub>12</sub>	20 (100,0)	21 (100,0)	19 (90,5)	20 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	18 (90,0)	21 (100,0)	19 (90,5)	19 (95,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

## c. Subgruppenanalysen nach HCV-RNA zu Baseline

Tabelle 4-182: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) N / n (%)	
	≤800.000 IU/ml N=4	>800.000 IU/ml N=40	≤800.000 IU/ml N=9	>800.000 IU/ml N=35	≤800.000 IU/ml N=24	>800.000 IU/ml N=58
	SVR <sub>12</sub>	4 (100,0)	40 (100,0)	8 (88,9)	31 (88,6)	24 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	4 (100,0)	39 (97,5)	8 (88,9)	33 (94,3)	24 (100,0)	53 (91,4)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Tabelle 4-183: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe A (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe C (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)	
	≤800.000 IU/ml N=2	>800.000 IU/ml N=13	≤800.000 IU/ml N=4	>800.000 IU/ml N=12	≤800.000 IU/ml N=0	>800.000 IU/ml N=14
	SVR <sub>12</sub>	2 (100,0)	13 (100,0)	3 (75,0)	11 (91,7)	0
SVR <sub>24</sub>	1 (100,0)	12 (92,3)	3 (75,0)	11 (91,7)	0	14 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Tabelle 4-184: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe E (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)		Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)	
	≤800.000 IU/ml N=2	>800.000 IU/ml N=12	≤800.000 IU/ml N=2	>800.000 IU/ml N=13	≤800.000 IU/ml N=3	>800.000 IU/ml N=11
SVR <sub>12</sub>	2 (100,0)	11 (91,7)	2 (100,0)	13 (100,0)	3 (100,0)	9 (81,8)
SVR <sub>24</sub>	2 (100,0)	12 (100,0)	2 (100,0)	13 (100,0)	3 (100,0)	10 (90,9)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Tabelle 4-185: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (Gruppen G und H, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe G (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)		Gruppe H (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen, /RBV) N / n (%)	
	≤800.000 IU/ml N=16	>800.000 IU/ml N=25	≤800.000 IU/ml N=8	>800.000 IU/ml N=33
SVR <sub>12</sub>	16 (100,0)	25 (100,0)	8 (100,0)	31 (93,9)
SVR <sub>24</sub>	16 (100,0)	23 (92,0)	8 (100,0)	30 (90,9)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

## d. Subgruppenanalysen nach Fibrotest Score zu Baseline

Tabelle 4-186: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score zu Baseline (gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) N / n (%)		Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) N / n (%)	
	≤0,72 N=37	>0,72 N=6	≤0,72 N=38	>0,72 N=6	≤0,72 N=69	>0,72 N=11
SVR <sub>12</sub>	37 (100,0)	6 (100,0)	33 (86,8)	6 (100,0)	67 (97,1)	11 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	36 (97,3)	6 (100,0)	35 (92,1)	6 (100,0)	64 (92,8)	11 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Tabelle 4-187: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score zu Baseline (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe A (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe C (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)	
	≤0,72 N=12	>0,72 N=3	≤0,72 N=13	>0,72 N=3	≤0,72 N=13	>0,72 N=1
SVR <sub>12</sub>	12 (100,0)	3 (100,0)	11 (84,6)	3 (100,0)	13 (100,0)	1 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	11 (91,7)	3 (100,0)	11 (84,6)	3 (100,0)	13 (100,0)	1 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Tabelle 4-188: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score zu Baseline (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe E (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)		Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)	
	≤0,72 N=13	>0,72 N=1	≤0,72 N=12	>0,72 N=2	≤0,72 N=12	>0,72 N=2
SVR <sub>12</sub>	12 (92,3)	1 (100,0)	12 (100,0)	2 (100,0)	10 (83,3)	2 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	13 (100,0)	1 (100,0)	12 (100,0)	2 (100,0)	11 (91,7)	2 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Tabelle 4-189: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score zu Baseline (Gruppen G und H, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe G (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)		Gruppe H (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen, /RBV) N / n (%)	
	≤0,72 N=34	>0,72 N=6	≤0,72 N=35	>0,72 N=5
SVR <sub>12</sub>	34 (100,0)	6 (100,0)	33 (94,3)	5 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	32 (94,1)	6 (100,0)	32 (91,4)	5 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

#### e. Subgruppenanalysen nach Zentren

Falls die SVR<sub>12</sub>- und die SVR<sub>24</sub>-Rate in einer Studiengruppe bzw. in einer gepoolten Population 100% beträgt, wird auf die Darstellung getrennt nach Subgruppen verzichtet. Dies ist in den Gruppen C und E der Fall. Zur besseren Übersicht werden in den Tabellen nur Studienzentren aufgelistet, in denen Patienten aus der entsprechenden Studiengruppe behandelt wurden. Durch die hohen SVR-Raten und die im Vergleich zur Patientenzahl hohe Anzahl an Studienzentren ist die Aussagekraft dieser Subgruppenanalysen begrenzt. Aus den folgenden Analysen lassen sich keine spezifischen Zentrumseffekte ableiten.

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

Tabelle 4-190: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (gepoolte Population ACE, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)													
	0001 N=1	0003 N=4	0005 N=4	0006 N=2	0007 N=4	0008 N=5	0009 N=2	0011 N=1	0013 N=6	0014 N=3	0015 N=2	0016 N=2	0017 N=4	0019 N=4
SVR <sub>12</sub>	1 (100,0)	4 (100,0)	4 (100,0)	2 (100,0)	4 (100,0)	5 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	6 (100,0)	3 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	4 (100,0)	4 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	1 (100,0)	4 (100,0)	4 (100,0)	2 (100,0)	4 (100,0)	5 (100,0)	2 (100,0)	0	6 (100,0)	3 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	4 (100,0)	4 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Tabelle 4-191: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (gepoolte Population BDF, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)										
	0001 N=6	0003 N=1	0006 N=5	0007 N=2	0008 N=1	0009 N=9	0010 N=5	0011 N=5	0014 N=3	0016 N=2	0018 N=5
SVR <sub>12</sub>	6 (100,0)	1 (100,0)	5 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	7 (77,8)	3 (60,0)	4 (80,0)	3 (100,0)	2 (100,0)	5 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	6 (100,0)	1 (100,0)	5 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	8 (88,9)	4 (80,0)	4 (80,0)	3 (100,0)	2 (100,0)	5 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

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

Tabelle 4-192: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (gepoolte Population GH, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)																
	0001 N=5	0002 N=5	0003 N=4	0005 N=6	0006 N=5	0007 N=3	0008 N=6	0009 N=1	0010 N=5	0011 N=2	0013 N=6	0014 N=5	0015 N=7	0017 N=7	0018 N=9	0019 N=4	0020 N=2
SVR <sub>12</sub>	5 (100,0)	5 (100,0)	4 (100,0)	6 (100,0)	5 (100,0)	3 (100,0)	6 (100,0)	1 (100,0)	3 (60,0)	2 (100,0)	6 (100,0)	5 (100,0)	7 (100,0)	7 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	2 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	5 (100,0)	5 (100,0)	4 (100,0)	6 (100,0)	5 (100,0)	3 (100,0)	5 (83,3)	1 (100,0)	2 (40,0)	2 (100,0)	6 (100,0)	5 (100,0)	7 (100,0)	7 (100,0)	8 (88,9)	4 (100,0)	2 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Tabelle 4-193: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe A, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe A (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)										
	0001 N=1	0003 N=1	0005 N=2	0006 N=1	0007 N=1	0009 N=1	0011 N=1	0013 N=3	0014 N=1	0017 N=2	0019 N=1
SVR <sub>12</sub>	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	0	3 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

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

Tabelle 4-194: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe B, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)							
	0001 N=2	0006 N=3	0007 N=1	0009 N=5	0010 N=2	0011 N=1	0014 N=1	0018 N=1
SVR <sub>12</sub>	2 (100,0)	3 (100,0)	1 (100,0)	4 (80,0)	2 (100,0)	0	1 (100,0)	1 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	2 (100,0)	3 (100,0)	1 (100,0)	4 (80,0)	2 (100,0)	0	1 (100,0)	1 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Tabelle 4-195: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe D, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)							
	0001 N=2	0006 N=2	0008 N=1	0009 N=2	0010 N=1	0011 N=3	0014 N=1	0018 N=2
SVR <sub>12</sub>	2 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	2 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

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

Tabelle 4-196: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe F, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)								
	0001 N=2	0003 N=1	0007 N=1	0009 N=2	0010 N=2	0011 N=1	0014 N=1	0016 N=2	0018 N=2
SVR <sub>12</sub>	2 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	0	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	2 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Tabelle 4-197: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe G, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe G (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)															
	0001 N=3	0002 N=1	0003 N=1	0005 N=3	0006 N=2	0007 N=1	0008 N=4	0010 N=2	0011 N=1	0013 N=3	0014 N=3	0015 N=5	0017 N=2	0018 N=6	0019 N=2	0020 N=2
SVR <sub>12</sub>	3 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	4 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	5 (100,0)	2 (100,0)	6 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	3 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	4 (100,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	5 (100,0)	2 (100,0)	5 (83,3)	2 (100,0)	2 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

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

Tabelle 4-198: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe H, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe H (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)															
	0001 N=2	0002 N=4	0003 N=3	0005 N=3	0006 N=3	0007 N=2	0008 N=2	0009 N=1	0010 N=3	0011 N=1	0013 N=3	0014 N=2	0015 N=2	0017 N=5	0018 N=3	0019 N=2
SVR <sub>12</sub>	2 (100,0)	4 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	1 (33,3)	1 (100,0)	3 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	5 (100,0)	3 (100,0)	2 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	2 (100,0)	4 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	2 (100,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	1 (33,3)	1 (100,0)	3 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	5 (100,0)	3 (100,0)	2 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

#### 4.3.2.3.3.1.2 Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose

Im Folgenden werden die Subgruppenergebnisse für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) für vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose dargestellt. Dabei wird zu jeder Stratifizierungsvariable ein eigener Unterpunkt gebildet und dann die entsprechenden Subgruppenanalysen zu jeder Studiengruppe gezeigt.

Aufgrund der hohen SVR-Raten in den Gruppen I und J der vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp 1a/1b-Infektion ist die Aussage der hier gezeigten Subgruppenanalysen begrenzt. Die Konsistenz der Ergebnisse kann über alle Gruppen und alle Subgruppen hinweg gezeigt werden.

##### a. Subgruppenanalysen nach Alter

Tabelle 4-199: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Vorbehandelte Patienten, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)		Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)	
	<54 Jahre N=6	≥54 Jahre N=15	<54 Jahre N=7	≥54 Jahre N=13	<54 Jahre N=13	≥54 Jahre N=28
SVR <sub>12</sub>	6 (100,0)	15 (100,0)	7 (100,0)	12 (92,3)	13 (100,0)	27 (96,4)
SVR <sub>24</sub>	6 (100,0)	15 (100,0)	7 (100,0)	13 (100,0)	13 (100,0)	28 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

## b. Subgruppenanalysen nach Geschlecht

Tabelle 4-200: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)		Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)	
	männlich N=13	weiblich N=8	männlich N=12	weiblich N=8	männlich N=25	weiblich N=16
SVR <sub>12</sub>	13 (100,0)	8 (100,0)	12 (100,0)	7 (87,5)	25 (100,0)	15 (93,8)
SVR <sub>24</sub>	13 (100,0)	8 (100,0)	12 (100,0)	8 (100,0)	25 (100,0)	16 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

## c. Subgruppenanalysen nach HCV-RNA zu Baseline

Tabelle 4-201: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)		Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)	
	≤800.000 IU/ml N=2	>800.000 IU/ml N=19	≤800.000 IU/ml N=3	>800.000 IU/ml N=17	≤800.000 IU/ml N=5	>800.000 IU/ml N=36
SVR <sub>12</sub>	2 (100,0)	19 (100,0)	3 (100,0)	16 (94,1)	5 (100,0)	35 (97,2)
SVR <sub>24</sub>	2 (100,0)	19 (100,0)	3 (100,0)	17 (100,0)	5 (100,0)	36 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

## d. Subgruppenanalysen nach Fibrotest Score

Tabelle 4-202: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)		Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)	
	≤0,72 N=16	>0,72 N=3	≤0,72 N=14	>0,72 N=6	≤0,72 N=30	>0,72 N=9
SVR <sub>12</sub>	16 (100,0)	3 (100,0)	14 (100,0)	5 (83,3)	30 (100,0)	8 (88,9)
SVR <sub>24</sub>	16 (100,0)	3 (100,0)	14 (100,0)	6 (100,0)	30 (100,0)	9 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

## e. Subgruppenanalysen nach Zentren

In Gruppe I beträgt die SVR<sub>12</sub>- und die SVR<sub>24</sub>-Rate 100%, deshalb wird auf die Darstellung getrennt nach Zentren verzichtet. Durch die hohen SVR-Raten und die im Vergleich zur Patientenzahl hohe Anzahl an Studienzentren ist die Aussagekraft dieser Subgruppenanalysen begrenzt. Aus den folgenden Analysen lassen sich keine spezifischen Zentrumseffekte ableiten.

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

Tabelle 4-203: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe J, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)										
	0001 N=1	0002 N=6	0003 N=1	0007 N=1	0009 N=3	0011 N=1	0013 N=1	0016 N=1	0017 N=2	0018 N=1	0020 N=2
SVR <sub>12</sub>	1 (100,0)	6 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	0	2 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	1 (100,0)	6 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

Tabelle 4-204: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (gepoolte Population IJ, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)										
	0001 N=3	0002 N=10	0003 N=6	0007 N=1	0009 N=5	0011 N=1	0013 N=2	0016 N=1	0017 N=5	0018 N=1	0020 N=6
SVR <sub>12</sub>	3 (100,0)	10 (100,0)	6 (100,0)	1 (100,0)	5 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	0	5 (100,0)	1 (100,0)	6 (100,0)
SVR <sub>24</sub>	3 (100,0)	10 (100,0)	6 (100,0)	1 (100,0)	5 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	5 (100,0)	1 (100,0)	6 (100,0)

GT: HCV-Genotyp; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)

### 4.3.2.3.3.2 Unerwünschte Ereignisse

#### 4.3.2.3.3.2.1 Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose

Im Folgenden werden die Subgruppenergebnisse für den Endpunkt UE für Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose gezeigt. Zu jeder Stratifizierungsvariable wird ein eigener Unterpunkt gebildet und die entsprechenden Subgruppenanalysen zu jeder Studiengruppe gezeigt.

Bei den folgenden Subgruppenanalysen lassen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppen erkennen. Allerdings weisen einzelne Subgruppen geringe Patientenzahlen auf.

#### a. Subgruppenanalysen nach Alter

Tabelle 4-205: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)	
	<54 Jahre N=19	≥54 Jahre N=25	<54 Jahre N=30	≥54 Jahre N=14	<54 Jahre N=38	≥54 Jahre N=44
Gesamtrate UE	16 (84,2)	25 (100,0)	25 (83,3)	11 (78,6)	35 (92,1)	41 (93,2)
SUE	3 (15,8)	3 (12,0)	3 (10,0)	2 (14,3)	1 (2,6)	1 (2,3)
Therapieabbruch aufgrund UE	0	1 (4,0)	0	1 (7,1)	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	0	2 (8,0)	0	1 (7,1)	3 (7,9)	4 (9,1)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	2 (10,5)	4 (16,0)	2 (6,7)	2 (14,3)	7 (18,4)	9 (20,5)
Grad 3-4	0	0	0	1 (7,1)	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)	
	<54 Jahre N=19	≥54 Jahre N=25	<54 Jahre N=30	≥54 Jahre N=14	<54 Jahre N=38	≥54 Jahre N=44
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	2 (10,5)	3 (12,0)	1 (3,3)	0	1 (2,6)	5 (11,4)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	6 (31,6)	6 (24,0)	7 (23,3)	2 (14,3)	8 (21,1)	13 (29,5)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	10 (52,6)	13 (52,0)	11 (36,7)	5 (35,7)	9 (23,7)	11 (25,0)
Grad 3-4	0	1 (4,0)	0	0	0	0
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	7 (36,8)	12 (48,0)	8 (26,7)	5 (35,7)	17 (44,7)	14 (31,8)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)						
Grad 1-4 anorektale Störung	1 (5,3)	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	6 (31,6)	9 (36,0)	6 (20,0)	4 (28,6)	10 (26,3)	6 (13,6)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT)						
Grad 1-4	4 (21,1)	9 (36,0)	6 (20,0)	4 (28,6)	10 (26,3)	6 (13,6)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	0	1 (4,0)	0	2 (14,3)	2 (5,3)	1 (2,3)

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)	
	<54 Jahre N=19	≥54 Jahre N=25	<54 Jahre N=30	≥54 Jahre N=14	<54 Jahre N=38	≥54 Jahre N=44
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0

GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).

Tabelle 4-206: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe A (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe C (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)	
	<54 Jahre N=5	≥54 Jahre N=10	<54 Jahre N=11	≥54 Jahre N=5	<54 Jahre N=7	≥54 Jahre N=7
Gesamtrate UE	3 (60,0)	10 (100,0)	8 (72,7)	4 (80,0)	6 (85,7)	7 (100,0)
SUE	1 (20,0)	1 (10,0)	0	0	0	2 (28,6)
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	1 (14,3)
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	0	0	0	0	1 (14,3)	1 (14,3)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	1 (20,0)	2 (20,0)	1 (9,1)	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe A (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe C (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)	
	<54 Jahre N=5	≥54 Jahre N=10	<54 Jahre N=11	≥54 Jahre N=5	<54 Jahre N=7	≥54 Jahre N=7
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	1 (20,0)	0	2 (18,2)	1 (20,0)	1 (14,3)	3 (42,9)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	3 (60,0)	5 (50,0)	5 (45,5)	2 (40,0)	3 (42,9)	4 (57,1)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	1 (14,3)
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	0	4 (40,0)	3 (27,3)	2 (40,0)	4 (57,1)	4 (57,1)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)						
Grad 1-4 anorektale Störung	1 (20,0)	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	1 (20,0)	3 (30,0)	0	1 (20,0)	2 (28,6)	3 (42,9)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT)						
Grad 1-4	1 (20,0)	3 (30,0)	0	1 (20,0)	2 (28,6)	3 (42,9)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0

GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).

Tabelle 4-207: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe E (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)		Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)	
	<54 Jahre N=9	≥54 Jahre N=5	<54 Jahre N=7	≥54 Jahre N=8	<54 Jahre N=10	≥54 Jahre N=4
Gesamtrate UE	8 (88,9)	5 (100,0)	7 (100,0)	8 (100,0)	9 (90,0)	2 (50,0)
SUE	2 (22,2)	1 (20,0)	2 (28,6)	0	1 (10,0)	1 (25,0)
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	1 (25,0)
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	0	0	0	0	0	1 (25,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	0	0	1 (14,3)	3 (37,5)	2 (20,0)	2 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	1 (25,0)
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	0	0	1 (14,3)	1 (12,5)	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	2 (22,2)	1 (20,0)	4 (57,1)	3 (37,5)	3 (30,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	4 (44,4)	2 (40,0)	4 (57,1)	4 (50,0)	2 (20,0)	1 (25,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe E (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)		Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)	
	<54 Jahre N=9	≥54 Jahre N=5	<54 Jahre N=7	≥54 Jahre N=8	<54 Jahre N=10	≥54 Jahre N=4
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	3 (33,3)	3 (60,0)	3 (42,9)	4 (50,0)	2 (20,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)						
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	2 (22,2)	2 (40,0)	3 (42,9)	3 (37,5)	4 (40,0)	1 (25,0)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT)						
Grad 1-4	2 (22,2)	2 (40,0)	1 (14,3)	3 (37,5)	4 (40,0)	1 (25,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	0	1 (20,0)	0	1 (12,5)	0	1 (25,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0

GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).

Tabelle 4-208: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Gruppen G und H, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe G (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)		Gruppe H (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)	
	<54 Jahre N=19	≥54 Jahre N=22	<54 Jahre N=19	≥54 Jahre N=22
Gesamtrate UE	18 (94,7)	20 (90,9)	17 (89,5)	21 (95,5)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe G (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)		Gruppe H (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)	
	<54 Jahre N=19	≥54 Jahre N=22	<54 Jahre N=19	≥54 Jahre N=22
SUE	1 (5,3)	0	0	1 (4,5)
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0
Anämien (PT):				
Grad 1-4	0	0	3 (15,8)	4 (18,2)
Grad 3-4	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):				
Grad 1-4	2 (10,5)	0	5 (26,3)	9 (40,9)
Grad 3-4	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):				
Pancytopenie (zusammengesetzt)	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):				
Grad 1-4	0	2 (9,1)	1 (5,3)	3 (13,6)
Grad 3-4	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):				
Grad 1-4	2 (10,5)	5 (22,7)	6 (31,6)	8 (36,4)
Grad 3-4	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):				
Grad 1-4	5 (26,3)	6 (27,3)	4 (21,1)	5 (22,7)
Grad 3-4	0	0	0	0
Fatigue (PT):				
Grad 1-4	8 (42,1)	8 (36,4)	9 (47,4)	6 (27,3)
Grad 3-4	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)				
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe G (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)		Gruppe H (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)	
	<54 Jahre N=19	≥54 Jahre N=22	<54 Jahre N=19	≥54 Jahre N=22
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	4 (21,1)	4 (18,2)	6 (31,6)	2 (9,1)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0
Übelkeit (PT):				
Grad 1-4	4 (21,1)	4 (18,2)	6 (31,6)	2 (9,1)
Grad 3-4	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):				
Grad 1-4	1 (5,3)	0	1 (5,3)	1 (4,5)
Grad 3-4	0	0	0	0

GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).

## b. Subgruppenanalysen nach Geschlecht

Tabelle 4-209: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)	
	männlich N=23	weiblich N=21	männlich N=22	weiblich N=22	männlich N=41	weiblich N=41
Gesamtrate UE	20 (87,0)	21 (100,0)	18 (81,8)	18 (81,8)	36 (87,8)	40 (97,6)
SUE	2 (8,7)	4 (19,0)	3 (13,6)	2 (9,1)	2 (4,9)	0
Therapieabbruch aufgrund UE	1 (4,3)	0	0	1 (4,5)	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	1 (4,3)	1 (4,8)	0	1 (4,5)	5 (12,2)	2 (4,9)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	1 (4,3)	5 (23,8)	0	4 (18,2)	8 (19,5)	8 (19,5)

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)	
	männlich N=23	weiblich N=21	männlich N=22	weiblich N=22	männlich N=41	weiblich N=41
Grad 3-4	0	0	0	1 (4,5)	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	2 (8,7)	3 (14,3)	1 (4,5)	0	0	6 (14,6)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	2 (8,7)	10 (47,6)	4 (18,2)	5 (22,7)	13 (31,7)	8 (19,5)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	8 (34,8)	15 (71,4)	7 (31,8)	9 (40,9)	8 (19,5)	12 (29,3)
Grad 3-4	0	1 (4,8)	0	0	0	0
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	6 (26,1)	13 (61,9)	5 (22,7)	8 (36,4)	13 (31,7)	18 (43,9)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)						
Grad 1-4 anorektale Störung	0	1 (4,8)	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	4 (17,4)	11 (52,4)	0	10 (45,5)	5 (12,2)	11 (26,8)
Grad 3-4 gastrointestinale	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)	
	männlich N=23	weiblich N=21	männlich N=22	weiblich N=22	männlich N=41	weiblich N=41
Störung						
Übelkeit (PT)						
Grad 1-4	3 (13,0)	10 (47,6)	0	10 (45,5)	5 (12,2)	11 (26,8)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	0	1 (4,8)	0	2 (9,1)	0	3 (7,3)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0

GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).

Tabelle 4-210: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe A (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe C (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)	
	männlich N=7	weiblich N=8	männlich N=11	weiblich N=5	männlich N=9	weiblich N=5
Gesamtrate UE	5 (71,4)	8 (100,0)	8 (72,7)	4 (80,0)	8 (88,9)	5 (100,0)
SUE	0	2 (25,0)	0	0	1 (11,1)	1 (20,0)
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	1 (11,1)	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	0	0	0	0	0	2 (40,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe A (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe C (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)	
	männlich N=7	weiblich N=8	männlich N=11	weiblich N=5	männlich N=9	weiblich N=5
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	1 (14,3)	2 (25,0)	1 (9,1)	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	0	1 (12,5)	1 (9,1)	2 (40,0)	0	4 (80,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	2 (28,6)	6 (75,0)	3 (27,3)	4 (80,0)	3 (33,3)	4 (80,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	1 (20,0)
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	0	4 (50,0)	3 (27,3)	2 (40,0)	4 (44,4)	4 (80,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)						
Grad 1-4 anorektale Störung	0	1 (12,5)	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	1 (14,3)	3 (37,5)	0	1 (20,0)	1 (11,1)	4 (80,0)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe A (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe C (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)	
	männlich N=7	weiblich N=8	männlich N=11	weiblich N=5	männlich N=9	weiblich N=5
Übelkeit (PT)						
Grad 1-4	1 (14,3)	3 (37,5)	0	1 (20,0)	1 (11,1)	4 (80,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0

GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).

Tabelle 4-211: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe E (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)		Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)	
	männlich N=6	weiblich N=8	männlich N=7	weiblich N=8	männlich N=5	weiblich N=9
Gesamtrate UE	6 (100,0)	7 (87,5)	7 (100,0)	8 (100,0)	4 (80,0)	7 (77,8)
SUE	2 (33,3)	1 (12,5)	1 (14,3)	1 (12,5)	1 (20,0)	1 (11,1)
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	1 (11,1)
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	0	0	1 (14,3)	1 (12,5)	0	1 (11,1)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	0	0	1 (14,3)	3 (37,5)	0	4 (44,4)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	1 (11,1)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe E (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)		Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)	
	männlich N=6	weiblich N=8	männlich N=7	weiblich N=8	männlich N=5	weiblich N=9
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	0	0	1 (14,3)	1 (12,5)	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	1 (16,7)	2 (25,0)	2 (28,6)	5 (62,5)	2 (40,0)	1 (11,1)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	3 (50,0)	3 (37,5)	3 (42,9)	5 (62,5)	1 (20,0)	2 (22,2)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	2 (33,3)	4 (50,0)	2 (28,6)	5 (62,5)	0	2 (22,2)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)						
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	0	4 (50,0)	2 (28,6)	4 (50,0)	0	5 (55,6)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe E (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)		Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)	
	männlich N=6	weiblich N=8	männlich N=7	weiblich N=8	männlich N=5	weiblich N=9
Übelkeit (PT)						
Grad 1-4	0	4 (50,0)	1 (14,3)	3 (37,5)	0	5 (55,6)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	0	1 (12,5)	0	1 (12,5)	0	1 (11,1)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0

GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).

Tabelle 4-212: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Gruppe G und H, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe G (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)		Gruppe H (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)	
	männlich N=20	weiblich N=21	männlich N=21	weiblich N=20
Gesamtrate UE	18 (90,0)	20 (95,2)	18 (85,7)	20 (100,0)
SUE	1 (5,0)	0	1 (4,8)	0
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0
Anämien (PT):				
Grad 1-4	0	0	5 (23,8)	2 (10,0)
Grad 3-4	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):				
Grad 1-4	0	2 (9,5)	8 (38,1)	6 (30,0)
Grad 3-4	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):				
Pancytopenie (zusammengesetzt)	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe G (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)		Gruppe H (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)	
	Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):				
Grad 1-4	0	2 (9,5)	0	4 (20,0)
Grad 3-4	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):				
Grad 1-4	6 (30,0)	1 (4,8)	7 (33,3)	7 (35,0)
Grad 3-4	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):				
Grad 1-4	3 (15,0)	8 (38,1)	5 (23,8)	4 (20,0)
Grad 3-4	0	0	0	0
Fatigue (PT):				
Grad 1-4	7 (35,0)	9 (42,9)	6 (28,6)	9 (45,0)
Grad 3-4	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)				
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	4 (20,0)	4 (19,0)	1 (4,8)	7 (35,0)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0
Übelkeit (PT):				
Grad 1-4	4 (20,0)	4 (19,0)	1 (4,8)	7 (35,0)
Grad 3-4	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):				
Grad 1-4	0	1 (4,8)	0	2 (10,0)
Grad 3-4	0	0	0	0

GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).

## c. Subgruppenanalysen nach HCV-RNA zu Baseline

Tabelle 4-213: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)	
	≤800.000 IU/ml N=4	>800.000 IU/ml N=40	≤800.000 IU/ml N=9	>800.000 IU/ml N=35	≤800.000 IU/ml N=24	>800.000 IU/ml N=58
Gesamtrate UE	4 (100,0)	37 (92,5)	7 (77,8)	29 (82,9)	24 (100,0)	52 (89,7)
SUE	1 (25,0)	5 (12,5)	0	5 (14,3)	0	2 (3,4)
Therapieabbruch aufgrund UE	0	1 (2,5)	0	1 (2,9)	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	0	2 (5,0)	0	1 (2,9)	2 (8,3)	5 (8,6)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	0	6 (15,0)	1 (11,1)	3 (8,6)	3 (12,5)	13 (22,4)
Grad 3-4	0	0	0	1 (2,9)	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	0	5 (12,5)	0	1 (2,9)	2 (8,3)	4 (6,9)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	0	12 (30,0)	2 (22,2)	7 (20,0)	4 (16,7)	17 (29,3)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)	
	≤800.000 IU/ml N=4	>800.000 IU/ml N=40	≤800.000 IU/ml N=9	>800.000 IU/ml N=35	≤800.000 IU/ml N=24	>800.000 IU/ml N=58
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	1 (25,0)	22 (55,0)	4 (44,4)	12 (34,3)	6 (25,0)	14 (24,1)
Grad 3-4	0	1 (2,5)	0	0	0	0
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	0	19 (47,5)	3 (33,3)	10 (28,6)	8 (33,3)	23 (39,7)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)						
Grad 1-4 anorektale Störung	0	1 (2,5)	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	0	15 (37,5)	3 (33,3)	7 (20,0)	6 (25,0)	10 (17,2)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT)						
Grad 1-4	0	13 (32,5)	3 (33,3)	7 (20,0)	6 (25,0)	10 (17,2)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	0	1 (2,5)	0	2 (5,7)	2 (8,3)	1 (1,7)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
GT: HCV- Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).						

Tabelle 4-214: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe A (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe C (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)	
	≤800.000 IU/ml N=2	>800.000 IU/ml N=13	≤800.000 IU/ml N=4	>800.000 IU/ml N=12	≤800.000 IU/ml N=0	>800.000 IU/ml N=14
Gesamtrate UE	2 (100,0)	11 (84,6)	3 (75,0)	9 (75,0)	0	13 (92,3)
SUE	0	2 (15,4)	0	0	0	2 (14,3)
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	1 (7,1)
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	0	0	0	0	0	2 (14,3)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	0	3 (23,1)	0	1 (8,3)	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	0	1 (7,7)	1 (25,0)	2 (16,7)	0	4 (28,6)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	1 (50,0)	7 (53,8)	3 (75,0)	4 (33,3)	0	7 (50,0)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe A (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe C (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)	
	≤800.000 IU/ml N=2	>800.000 IU/ml N=13	≤800.000 IU/ml N=4	>800.000 IU/ml N=12	≤800.000 IU/ml N=0	>800.000 IU/ml N=14
	Grad 3-4	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	0	4 (30,8)	2 (50,0)	3 (25,0)	0	8 (57,1)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)						
Grad 1-4 anorektale Störung	0	1 (7,7)	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	0	4 (30,8)	1 (25,0)	0	0	5 (35,7)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT)						
Grad 1-4	0	4 (30,8)	1 (25,0)	0	0	5 (35,7)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).						

Tabelle 4-215: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe E (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)		Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)	
	≤800.000 IU/ml N=2	>800.000 IU/ml N=12	≤800.000 IU/ml N=2	>800.000 IU/ml N=13	≤800.000 IU/ml N=3	>800.000 IU/ml N=11
Gesamtrate UE	2 (100,0)	11 (91,7)	2 (100,0)	13 (100,0)	2 (66,7)	9 (81,8)
SUE	0	3 (25,0)	1 (50,0)	1 (7,7)	0	2 (18,2)
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	1 (9,1)
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	0	0	0	2 (15,4)	0	1 (9,1)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	0	0	0	4 (30,8)	1 (33,3)	3 (27,3)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	1 (9,1)
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	0	0	0	2 (15,4)	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	1 (50,0)	2 (16,7)	0	7 (53,8)	0	3 (27,3)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	1 (50,0)	5 (41,7)	0	8 (61,5)	0	3 (27,3)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe E (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)		Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)	
	≤800.000 IU/ml N=2	>800.000 IU/ml N=12	≤800.000 IU/ml N=2	>800.000 IU/ml N=13	≤800.000 IU/ml N=3	>800.000 IU/ml N=11
	Grad 3-4	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	0	6 (50,0)	0	7 (53,8)	1 (33,3)	1 (9,1)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)						
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	0	4 (33,3)	0	6 (46,2)	2 (66,7)	3 (27,3)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT)						
Grad 1-4	0	4 (33,3)	0	4 (30,8)	2 (66,7)	3 (27,3)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	0	1 (8,3)	0	1 (7,7)	0	1 (9,1)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).						

Tabelle 4-216: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (Gruppen G und H, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe G (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)		Gruppe H (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)	
	≤800.000 IU/ml N=16	>800.000 IU/ml N=25	≤800.000 IU/ml N=8	>800.000 IU/ml N=33
Gesamtrate UE	16 (100,0)	22 (88,0)	8 (100,0)	30 (90,9)
SUE	0	1 (4,0)	0	1 (3,0)
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0
Anämien (PT):				
Grad 1-4	0	0	2 (25,0)	5 (15,2)
Grad 3-4	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):				
Grad 1-4	1 (6,3)	1 (4,0)	2 (25,0)	12 (36,4)
Grad 3-4	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):				
Pancytopenie (zusammengesetzt)	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):				
Grad 1-4	1 (6,3)	1 (4,0)	1 (12,5)	3 (9,1)
Grad 3-4	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):				
Grad 1-4	1 (6,3)	6 (24,0)	3 (37,5)	11 (33,3)
Grad 3-4	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):				
Grad 1-4	4 (25,0)	7 (28,0)	2 (25,0)	7 (21,2)
Grad 3-4	0	0	0	0
Fatigue (PT):				
Grad 1-4	6 (37,5)	10 (40,0)	2 (25,0)	13 (39,4)
Grad 3-4	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe G (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)		Gruppe H (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)	
	≤800.000 IU/ml N=16	>800.000 IU/ml N=25	≤800.000 IU/ml N=8	>800.000 IU/ml N=33
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)				
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	2 (12,5)	6 (24,0)	4 (50,0)	4 (12,1)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0
Übelkeit (PT):				
Grad 1-4	2 (12,5)	6 (24,0)	4 (50,0)	4 (12,1)
Grad 3-4	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):				
Grad 1-4	0	1 (4,0)	2 (25,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0

GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).

## d. Subgruppenanalysen nach Fibrotest Score zu Baseline

Die Fibrotest Score Messung wurden bei jeweils einem Patienten der Gruppe E, G, H und zwei Patienten der Gruppe I nicht durchgeführt.

Tabelle 4-217: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score zu Baseline (Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, gepoolte Gruppen, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)	
	≤0,72 N=37	>0,72 N=6	≤0,72 N=38	>0,72 N=6	≤0,72 N=69	>0,72 N=11
Gesamtrate UE	34 (91,9)	6 (100,0)	32 (84,2)	4 (66,7)	65 (94,2)	9 (81,8)
SUE	6 (16,2)	0	4 (10,5)	1 (16,7)	2 (2,9)	0

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)	
	≤0,72 N=37	>0,72 N=6	≤0,72 N=38	>0,72 N=6	≤0,72 N=69	>0,72 N=11
Therapieabbruch aufgrund UE	1 (2,7)	0	1 (2,6)	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	1 (2,7)	1 (16,7)	1 (2,6)	0	5 (7,2)	2 (18,2)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	5 (13,5)	1 (16,7)	3 (7,9)	1 (16,7)	13 (18,8)	3 (27,3)
Grad 3-4	0	0	1 (2,6)	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	5 (13,5)	0	1 (2,6)	0	6 (8,7)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	11 (29,7)	0	9 (23,7)	0	19 (27,5)	1 (9,1)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	20 (54,1)	2 (33,3)	14 (36,8)	2 (33,3)	18 (26,1)	2 (18,2)
Grad 3-4	1 (2,7)	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	16 (43,2)	3 (50,0)	12 (31,6)	1 (16,7)	31 (44,9)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)	
	≤0,72 N=37	>0,72 N=6	≤0,72 N=38	>0,72 N=6	≤0,72 N=69	>0,72 N=11
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)						
Grad 1-4 anorektale Störung	1 (2,7)	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	14 (37,8)	1 (16,7)	10 (26,3)	0	14 (20,3)	2 (18,2)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT)						
Grad 1-4	12 (32,4)	1 (16,7)	10 (26,3)	0	14 (20,3)	2 (18,2)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	1 (2,7)	0	2 (5,3)	0	3 (4,3)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).						

Tabelle 4-218: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score (Gruppen A, B und C, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe A (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe C (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)	
	≤0,72 N=12	>0,72 N=3	≤0,72 N=13	>0,72 N=3	≤0,72 N=13	>0,72 N=1
Gesamtrate UE	10 (83,3)	3 (100,0)	9 (69,2)	3 (100,0)	12 (92,3)	1 (100,0)
SUE	2 (16,7)	0	0	0	2 (15,4)	0
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	1 (7,7)	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	0	0	0	0	2 (15,4)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	3 (25,0)	0	1 (7,7)	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	1 (8,3)	0	3 (23,1)	0	4 (30,8)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	7 (58,3)	1 (33,3)	5 (38,5)	2 (66,7)	7 (53,8)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	1 (7,7)	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe A (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe C (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)	
	≤0,72 N=12	>0,72 N=3	≤0,72 N=13	>0,72 N=3	≤0,72 N=13	>0,72 N=1
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	3 (25,0)	1 (33,3)	4 (30,8)	1 (33,3)	7 (53,8)	1 (100,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)						
Grad 1-4 anorektale Störung	1 (8,3)	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	3 (25,0)	1 (33,3)	1 (7,7)	0	5 (38,5)	0
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT)						
Grad 1-4	3 (25,0)	1 (33,3)	1 (7,7)	0	5 (38,5)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).						

Tabelle 4-219: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score zu Baseline (Gruppen D, E und F, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe E (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)		Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)	
	≤0,72 N=13	>0,72 N=1	≤0,72 N=12	>0,72 N=2	≤0,72 N=12	>0,72 N=2
Gesamtrate UE	12 (92,3)	1 (100,0)	12 (100,0)	2 (100,0)	11 (91,7)	0
SUE	2 (15,4)	1 (100,0)	2 (16,7)	0	2 (16,7)	0
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	1 (8,3)	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	0	0	1 (8,3)	1 (50,0)	1 (8,3)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	0	0	3 (25,0)	1 (50,0)	3 (25,0)	1 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	1 (8,3)	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	0	0	2 (16,7)	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	3 (23,1)	0	6 (50,0)	0	3 (25,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	6 (46,2)	0	6 (50,0)	1 (50,0)	3 (25,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe E (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)		Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)	
	≤0,72 N=13	>0,72 N=1	≤0,72 N=12	>0,72 N=2	≤0,72 N=12	>0,72 N=2
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	6 (46,2)	0	6 (50,0)	1 (50,0)	2 (16,7)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)						
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	4 (30,8)	0	6 (50,0)	0	5 (41,7)	0
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT)						
Grad 1-4	4 (30,8)	0	4 (33,3)	0	5 (41,7)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	1 (7,7)	0	1 (8,3)	0	1 (8,3)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).						

Tabelle 4-220: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score zu Baseline (Gruppen G und H, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe G (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)		Gruppe H (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)	
	≤0,72 N=34	>0,72 N=6	≤0,72 N=35	>0,72 N=5
Gesamtrate UE	32 (94,1)	5 (83,3)	33 (94,3)	4 (80,0)
SUE	1 (2,9)	0	1 (2,9)	0
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0
Anämien (PT):				
Grad 1-4	0	0	5 (14,3)	2 (40,0)
Grad 3-4	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):				
Grad 1-4	2 (5,9)	0	11 (31,4)	3 (60,0)
Grad 3-4	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):				
Pancytopenie (zusammengesetzt)	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):				
Grad 1-4	2 (5,9)	0	4 (11,4)	0
Grad 3-4	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):				
Grad 1-4	6 (17,6)	1 (16,7)	13 (37,1)	0
Grad 3-4	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):				
Grad 1-4	10 (29,4)	1 (16,7)	8 (22,9)	1 (20,0)
Grad 3-4	0	0	0	0
Fatigue (PT):				
Grad 1-4	16 (47,1)	0	15 (42,9)	0
Grad 3-4	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe G (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)		Gruppe H (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)	
	≤0,72 N=34	>0,72 N=6	≤0,72 N=35	>0,72 N=5
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)				
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	6 (17,6)	2 (33,3)	8 (22,9)	0
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0
Übelkeit (PT):				
Grad 1-4	6 (17,6)	2 (33,3)	8 (22,9)	0
Grad 3-4	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):				
Grad 1-4	1 (2,9)	0	2 (5,7)	0
Grad 3-4	0	0	0	0

GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).

#### e. Subgruppenanalysen nach Zentren

Zur besseren Übersicht werden in den Tabellen nur Studienzentren aufgelistet, in denen Patienten aus der entsprechenden Studiengruppe behandelt wurden. Durch die im Vergleich zur Patientenzahl hohe Anzahl an Studienzentren ist die Aussagekraft dieser Subgruppenanalysen begrenzt. Aus den folgenden Analysen lassen sich keine spezifischen Zentrumsseffekte ableiten.

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

Tabelle 4-221: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (gepoolte Population ACE, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)													
	0001 N=1	0003 N=4	0005 N=4	0006 N=2	0007 N=4	0008 N=5	0009 N=2	0011 N=1	0013 N=6	0014 N=3	0015 N=2	0016 N=2	0017 N=4	0019 N=4
Gesamtrate UE	1 (100,0)	4 (100,0)	4 (100,0)	2 (100,0)	4 (100,0)	5 (100,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	6 (100,0)	2 (66,7)	2 (100,0)	1 (50,0)	4 (100,0)	4 (100,0)
SUE	0	0	0	0	2 (50,0)	0	1 (50,0)	1 (100,0)	1 (16,7)	0	0	0	1 (25,0)	0
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16,7)	0	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):														
Grad 1-4	0	0	1 (25,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):														
Grad 1-4	0	0	2 (50,0)	0	0	0	0	0	1 (16,7)	0	0	0	2 (50,0)	1 (25,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)													
	0001 N=1	0003 N=4	0005 N=4	0006 N=2	0007 N=4	0008 N=5	0009 N=2	0011 N=1	0013 N=6	0014 N=3	0015 N=2	0016 N=2	0017 N=4	0019 N=4
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):														
Pancytopenie (zusammengesetzt)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):														
Grad 1-4	0	1 (25,0)	1 (25,0)	0	0	1 (20,0)		1 (100,0)	0	0	0	0	0	1 (25,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):														
Grad 1-4	0	2 (50,0)	1 (25,0)	0	1 (25,0)	3 (60,0)	0	1 (100,0)	1 (16,7)	0	0	0	2 (50,0)	1 (25,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):														
Grad 1-4	1 (100,0)	2 (50,0)	4 (100,0)	1 (50,0)	3 (75,0)	3 (60,0)	0	1 (100,0)	3 (50,0)	0	1 (50,0)	0	1 (25,0)	3 (75,0)

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

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)													
	0001 N=1	0003 N=4	0005 N=4	0006 N=2	0007 N=4	0008 N=5	0009 N=2	0011 N=1	0013 N=6	0014 N=3	0015 N=2	0016 N=2	0017 N=4	0019 N=4
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25,0)	0
Fatigue (PT):														
Grad 1-4	0	3 (75,0)	3 (75,0)	0	1 (25,0)	2 (40,0)	0	0	5 (83,3)	1 (33,3)	0	0	2 (50,0)	2 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammen- gesetzt)														
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	1 (100,0)	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastro- intestinale Störung	0	1 (25,0)	1 (25,0)	0	2 (50,0)	3 (60,0)	0	1 (100,0)	3 (50,0)	1 (33,3)	0	0	2 (50,0)	1 (25,0)
Grad 3-4 gastro- intestinale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT):														
Grad 1-4	0	1 (25,0)	1 (25,0)	0	1 (25,0)	2 (40,0)	0	1 (100,0)	3 (50,0)	1 (33,3)	0	0	2 (50,0)	1 (25,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Population ACE (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)													
	0001 N=1	0003 N=4	0005 N=4	0006 N=2	0007 N=4	0008 N=5	0009 N=2	0011 N=1	0013 N=6	0014 N=3	0015 N=2	0016 N=2	0017 N=4	0019 N=4
Kardiale Ereignisse (SOC):														
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)														

Tabelle 4-222: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (gepoolte Population BDF, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)										
	0001 N=6	0003 N=1	0006 N=5	0007 N=2	0008 N=1	0009 N=9	0010 N=5	0011 N=5	0014 N=3	0016 N=2	0018 N=5
Gesamtrate UE	5 (83,3)	1 (100,0)	5 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	7 (77,8)	2 (40,0)	5 (100,0)	3 (100,0)	0	5 (100,0)
SUE	1 (16,7)	0	2 (40,0)	0	0	0	0	1 (20,0)	1 (33,3)	0	0
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	1 (50,0)	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)										
	0001 N=6	0003 N=1	0006 N=5	0007 N=2	0008 N=1	0009 N=9	0010 N=5	0011 N=5	0014 N=3	0016 N=2	0018 N=5
Todesfälle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):											
Grad 1-4	1 (16,7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):											
Grad 1-4	1 (16,7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (50,0)	2 (40,0)
Grad 3-4	1 (16,7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammen- gesetzt):											
Pancytopenie (zusammengesetzt)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutro- penie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):											
Grad 1-4	0	0	0	0	0	1 (11,1)	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)										
	0001 N=6	0003 N=1	0006 N=5	0007 N=2	0008 N=1	0009 N=9	0010 N=5	0011 N=5	0014 N=3	0016 N=2	0018 N=5
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):											
Grad 1-4	2 (33,3)	0	0	0	0	(22,2)	0	2 (40,0)	1 (33,3)	0	2 (40,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):											
Grad 1-4	3 (50,0)	0	2 (40,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	2 (22,2)	0	2 (40,0)	3 (100,0)	0	2 (40,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):											
Grad 1-4	1 (16,7)	1 (100,0)	2 (40,0)	1 (50,0)	0	4 (44,4)	0	1 (20,0)	0	0	3 (60,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Population BDF (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)										
	0001 N=6	0003 N=1	0006 N=5	0007 N=2	0008 N=1	0009 N=9	0010 N=5	0011 N=5	0014 N=3	0016 N=2	0018 N=5
Gastrointestinale Ereignisse (zusammen- gesetzt)											
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastro- intestinale Störung	1 (16,7)	1 (100,0)	0	1 (50,0)	1 (100,0)	0	1 (20,0)	1 (20,0)	0	0	4 (80,0)
Grad 3-4 gastro- intestinale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT):											
Grad 1-4	1 (16,7)	1 (100,0)	0	1 (50,0)	1 (100,0)	0	1 (20,0)	1 (20,0)	0	0	4 (80,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):											
Grad 1-4	0	0	0	1 (50,0)	0	0	0	0	0	0	1 (20,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)											

Tabelle 4-223: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (gepoolte Population GH, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen)																
	n (%)																
	0001 N=5	0002 N=5	0003 N=4	0005 N=6	0006 N=5	0007 N=3	0008 N=6	0009 N=1	0010 N=5	0011 N=2	0013 N=6	0014 N=5	0015 N=7	0017 N=7	0018 N=9	0019 N=4	0020 N=2
Gesamtrate UE	4 (80,0)	5 (100,0)	4 (100,0)	6 (100,0)	3 (60,0)	3 (100,0)	5 (83,3)	1 (100,0)	3 (60,0)	2 (100,0)	6 (100,0)	5 (100,0)	7 (100,0)	7 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	2 (100,0)
SUE	0	0	0	0	0	1 (33,3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11,1)	0	0
Therapie-abbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):																	
Grad 1-4	0	2 (40,0)	0	0	2 (40,0)	0	0	1 (100,0)	0	0	0	0	2 (28,6)	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):																	
Grad 1-4	0	2 (40,0)	1 (25,0)	1 (16,7)	0	1 (33,3)	1 (16,7)	1 (100,0)	2 (40,0)	0	0	3 (60,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	2 (22,2)	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)																
	0001 N=5	0002 N=5	0003 N=4	0005 N=6	0006 N=5	0007 N=3	0008 N=6	0009 N=1	0010 N=5	0011 N=2	0013 N=6	0014 N=5	0015 N=7	0017 N=7	0018 N=9	0019 N=4	0020 N=2
Hämatologische Ereignisse (zusammen- gesetzt):																	
Pancytopenie (zusammen- gesetzt)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hautausschläge (zusammen- gesetzt):																	
Grad 1-4	0	0	1 (25,0)	0	0	0	1 (16,7)	0	0	0	1 (16,7)	0	0	1 (14,3)	2 (22,2)	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):																	
Grad 1-4	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (25,0)	2 (33,3)	0	1 (33,3)	1 (16,7)	0	2 (40,0)	1 (50,0)	2 (33,3)	0	3 (42,9)	1 (14,3)	3 (33,3)	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)																
	0001 N=5	0002 N=5	0003 N=4	0005 N=6	0006 N=5	0007 N=3	0008 N=6	0009 N=1	0010 N=5	0011 N=2	0013 N=6	0014 N=5	0015 N=7	0017 N=7	0018 N=9	0019 N=4	0020 N=2
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):																	
Grad 1-4	1 (20,0)	0	0	2 (33,3)	0	1 (33,3)	2 (33,3)	0	0	1 (50,0)	2 (33,3)	4 (80,0)	3 (42,9)	1 (14,3)	1 (11,1)	2 (50,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):																	
Grad 1-4	0	2 (40,0)	4 (100,0)	2 (33,3)	0	0	0	0	1 (20,0)	1 (50,0)	5 (83,3)	1 (20,0)	5 (71,4)	4 (57,1)	4 (44,4)	1 (25,0)	1 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammen- gesetzt)																	
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastro- intestinale Störung	1 (20,0)	0	1 (25,0)	2 (33,3)	0	0	0	0	0	1 (50,0)	2 (33,3)	1 (20,0)	0	3 (42,9)	4 (44,4)	1 (25,0)	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Population GH (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)																
	0001 N=5	0002 N=5	0003 N=4	0005 N=6	0006 N=5	0007 N=3	0008 N=6	0009 N=1	0010 N=5	0011 N=2	0013 N=6	0014 N=5	0015 N=7	0017 N=7	0018 N=9	0019 N=4	0020 N=2
Grad 3-4 gastro-intestinale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT):																	
Grad 1-4	1 (20,0)	0	1 (25,0)	2 (33,3)	0	0	0	0	0	1 (50,0)	2 (33,3)	1 (20,0)	0	3 (42,9)	4 (44,4)	1 (25,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):																	
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16,7)	0	0	0	1 (11,1)	1 (25,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)																	

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

Tabelle 4-224: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe A, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe A (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)										
	0001 N=1	0003 N=1	0005 N=2	0006 N=1	0007 N=1	0009 N=1	0011 N=1	0013 N=3	0014 N=1	0017 N=2	0019 N=1
Gesamtrate UE	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	0	1 (100,0)	3 (100,0)	0	2 (100,0)	1 (100,0)
SUE	0	0	0	0	1 (100,0)	0	1 (100,0)	0	0	0	0
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):											
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):											
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):											
Pancytopenie (zusammengesetzt)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe A (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)										
	0001 N=1	0003 N=1	0005 N=2	0006 N=1	0007 N=1	0009 N=1	0011 N=1	0013 N=3	0014 N=1	0017 N=2	0019 N=1
Hautausschläge (zusammengesetzt):											
Grad 1-4	0	1 (100,0)	1 (50,0)	0	0	0	1 (100,0)	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):											
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	1 (100,0)	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):											
Grad 1-4	1 (100,0)	0	2 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	0	1 (100,0)	1 (33,3)	0	0	1 (100,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):											
Grad 1-4	0	0	1 (50,0)	0	0	0	0	2 (66,7)	0	0	1 (100,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammen- gesetzt)											
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	1 (100,0)	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe A (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)										
	0001 N=1	0003 N=1	0005 N=2	0006 N=1	0007 N=1	0009 N=1	0011 N=1	0013 N=3	0014 N=1	0017 N=2	0019 N=1
Grad 1-4 gastro-intestinale Störung	0	0	0	0	1 (100,0)	0	1 (100,0)	2 (66,7)	0	0	0
Grad 3-4 gastro-intestinale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT):											
Grad 1-4	0	0	0	0	1 (100,0)	0	1 (100,0)	2 (66,7)	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):											
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)											

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

Tabelle 4-225: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe B, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)							
	0001 N=2	0006 N=3	0007 N=1	0009 N=5	0010 N=2	0011 N=1	0014 N=1	0018 N=1
Gesamtrate UE	1 (50,0)	3 (100,0)	1 (100,0)	4 (80,0)	0	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
SUE	0	0	0	0	0	0	0	0
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):								
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):								
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammen-gesetzt):								
Pancytopenie (zusammen-gesetzt)	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)							
	0001 N=2	0006 N=3	0007 N=1	0009 N=5	0010 N=2	0011 N=1	0014 N=1	0018 N=1
Hautausschläge (zusammengesetzt):								
Grad 1-4	0	0	0	1 (20,0)	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):								
Grad 1-4	1 (50,0)	0	0	1 (20,0)	0	0	0	1 (100,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):								
Grad 1-4	1 (50,0)	2 (66,7)	1 (100,0)	1 (20,0)	0	1 (100,0)	1 (100,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):								
Grad 1-4	1 (50,0)	1 (33,3)	1 (100,0)	2 (40,0)	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammen- gesetzt)								
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe B (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)							
	0001 N=2	0006 N=3	0007 N=1	0009 N=5	0010 N=2	0011 N=1	0014 N=1	0018 N=1
Grad 1-4 gastro-intestinale Störung	1 (50,0)	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 gastro-intestinale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT):								
Grad 1-4	1 (50,0)	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):								
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)								

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

Tabelle 4-226: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe C, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe C (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen)								
	n (%)								
	0003 N=2	0007 N=1	0008 N=2	0013 N=3	0014 N=2	0015 N=1	0016 N=1	0017 N=1	0019 N=1
Gesamtrate UE	2 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	3 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	0	1 (100,0)	1 (100,0)
SUE	0	0	0	1 (33,3)	0	0	0	1 (100,0)	0
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	1 (33,3)	0	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):									
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):									
Grad 1-4	0	0	0	1 (33,3)	0	0	0	1 (100,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):									
Pancytopenie (zusammengesetzt)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe C (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen)								
	n (%)								
	0003 N=2	0007 N=1	0008 N=2	0013 N=3	0014 N=2	0015 N=1	0016 N=1	0017 N=1	0019 N=1
Hautausschläge (zusammengesetzt):									
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):									
Grad 1-4	1 (50,0)	0	1 (50,0)	1 (33,3)	0	0	0	1 (100,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):									
Grad 1-4	2 (100,0)	0	1 (50,0)	2 (66,7)	0	1 (100,0)	0	1 (100,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	1 (100,0)	0
Fatigue (PT):									
Grad 1-4	2 (100,0)	1 (100,0)	0	3 (100,0)	1 (50,0)	0	0	1 (100,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammen- gesetzt)									
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe C (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen)								
	n (%)								
	0003 N=2	0007 N=1	0008 N=2	0013 N=3	0014 N=2	0015 N=1	0016 N=1	0017 N=1	0019 N=1
Grad 1-4 gastro-intestinale Störung	1 (50,0)	0	1 (50,0)	1 (33,3)	1 (50,0)	0	0	1 (100,0)	0
Grad 3-4 gastro-intestinale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT):									
Grad 1-4	1 (50,0)	0	1 (50,0)	1 (33,3)	1 (50,0)	0	0	1 (100,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):									
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).									

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

Tabelle 4-227: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe D, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)							
	0001 N=2	0006 N=2	0008 N=1	0009 N=2	0010 N=1	0011 N=3	0014 N=1	0018 N=2
Gesamtrate UE	2 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	0	3 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
SUE	0	2 (100,0)	0	0	0	1 (33,3)	0	0
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):								
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):								
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):								
Pancytopenie (zusammengesetzt)	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)							
	0001 N=2	0006 N=2	0008 N=1	0009 N=2	0010 N=1	0011 N=3	0014 N=1	0018 N=2
Hautausschläge (zusammengesetzt):								
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):								
Grad 1-4	1 (50,0)	0	0	1 (50,0)	0	1 (33,3)	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):								
Grad 1-4	1 (50,0)	0	1 (100,0)	1 (50,0)	0	1 (33,3)	1 (100,0)	1 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):								
Grad 1-4	0	1 (50,0)	0	2 (100,0)	0	1 (33,3)	0	2 (100,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)								
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe D (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)							
	0001 N=2	0006 N=2	0008 N=1	0009 N=2	0010 N=1	0011 N=3	0014 N=1	0018 N=2
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	0	0	1 (100,0)	0	0	1 (33,3)	0	2 (100,0)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT):								
Grad 1-4	0	0	1 (100,0)	0	0	1 (33,3)	0	2 (100,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):								
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	1 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).								

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

Tabelle 4-228: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe E, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe E (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)									
	0003 N=1	0005 N=2	0006 N=1	0007 N=2	0008 N=3	0009 N=1	0015 N=1	0016 N=1	0017 N=1	0019 N=2
Gesamtrate UE	1 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	3 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
SUE	0	0	0	1 (50,0)	0	1(100,0)	0	0	0	0
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):										
Grad 1-4	0	1 (50,0)	0	0	0	0	0	0	1 (100,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):										
Grad 1-4	0	2 (100,0)	0	0	0	0	0	0	1 (100,0)	1 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):										
Pancytopenie (zusammengesetzt)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe E (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)									
	0003 N=1	0005 N=2	0006 N=1	0007 N=2	0008 N=3	0009 N=1	0015 N=1	0016 N=1	0017 N=1	0019 N=2
Hautausschläge (zusammengesetzt):										
Grad 1-4	0	0	0	0	1 (33,3)	0	0	0	0	1 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):										
Grad 1-4	1 (100,0)	1 (50,0)	0	1 (50,0)	2 (66,7)	0	0	0	1 (100,0)	1 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):										
Grad 1-4	0	2 (100,0)	0	2 (100,0)	2 (66,7)	0	0	0	0	2 (100,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):										
Grad 1-4	1 (100,0)	2 (100,0)	0	0	2 (66,7)	0	0	0	1 (100,0)	1 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammen- gesetzt)										
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe E (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) N / n (%)									
	0003 N=1	0005 N=2	0006 N=1	0007 N=2	0008 N=3	0009 N=1	0015 N=1	0016 N=1	0017 N=1	0019 N=2
Grad 1-4 gastro-intestinale Störung	0	1 (50,0)	0	1 (50,0)	2 (66,7)	0	0	0	1 (100,0)	1 (50,0)
Grad 3-4 gastro-intestinale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT):										
Grad 1-4	0	1 (50,0)	0	0	1 (33,3)	0	0	0	1 (100,0)	1 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):										
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).										

Tabelle 4-229: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe F, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)								
	0001 N=2	0003 N=1	0007 N=1	0009 N=2	0010 N=2	0011 N=1	0014 N=1	0016 N=2	0018 N=2
Gesamtrate UE	2 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (50,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	0	2 (100,0)
SUE	1 (50,0)	0	0	0	0	0	1 (100,0)	0	0
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	1 (100,0)	0	0	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):									
Grad 1-4	1 (50,0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):									
Grad 1-4	1 (50,0)	0	0	0	0	0	0	1 (50,0)	2 (100,0)
Grad 3-4	1 (50,0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):									
Pancytopenie (zusammengesetzt)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)								
	0001 N=2	0003 N=1	0007 N=1	0009 N=2	0010 N=2	0011 N=1	0014 N=1	0016 N=2	0018 N=2
Hautausschläge (zusammengesetzt):									
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):									
Grad 1-4	0	0	0	0	0	1 (100,0)	1 (100,0)	0	1 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):									
Grad 1-4	1 (50,0)	0	0	0	0	0	1 (100,0)	0	1 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):									
Grad 1-4	0	1 (100,0)	0	0	0	0	0	0	1 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammen- gesetzt)									
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe F (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)								
	0001 N=2	0003 N=1	0007 N=1	0009 N=2	0010 N=2	0011 N=1	0014 N=1	0016 N=2	0018 N=2
Grad 1-4 gastro-intestinale Störung	0	1 (100,0)	1 (100,0)	0	1 (50,0)	0	0	0	2 (100,0)
Grad 3-4 gastro-intestinale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT):									
Grad 1-4	0	1 (100,0)	1 (100,0)	0	1 (50,0)	0	0	0	2 (100,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):									
Grad 1-4	0	0	1 (100,0)	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)									

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

Tabelle 4-230: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe G, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe G (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)															
	0001 N=3	0002 N=1	0003 N=1	0005 N=3	0006 N=2	0007 N=1	0008 N=4	0010 N=2	0011 N=1	0013 N=3	0014 N=3	0015 N=5	0017 N=2	0018 N=6	0019 N=2	0020 N=2
Gesamtrate UE	2 (66,7)	1 (100,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	4 (100,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	5 (100,0)	2 (100,0)	6 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)
SUE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16,7)	0	0
Therapie- abbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):																
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):																
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33,3)	1 (20,0)	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe G (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)															
	0001 N=3	0002 N=1	0003 N=1	0005 N=3	0006 N=2	0007 N=1	0008 N=4	0010 N=2	0011 N=1	0013 N=3	0014 N=3	0015 N=5	0017 N=2	0018 N=6	0019 N=2	0020 N=2
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):																
Pancytopenie (zusammengesetzt)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):																
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	1 (25,0)	0	0	0	0	0	0	1 (16,7)	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):																
Grad 1-4	0	1 (100,0)	0	1 (33,3)	0	0	1 (25,0)	0	0	0	0	3 (60,0)	0	1 (16,7)	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe G (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)															
	0001 N=3	0002 N=1	0003 N=1	0005 N=3	0006 N=2	0007 N=1	0008 N=4	0010 N=2	0011 N=1	0013 N=3	0014 N=3	0015 N=5	0017 N=2	0018 N=6	0019 N=2	0020 N=2
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):																
Grad 1-4	1 (33,3)	0	0	1 (33,3)	0	0	2 (50,0)	0	0	1 (33,3)	3 (100,0)	2 (40,0)	0	0	1 (50,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):																
Grad 1-4	0	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (66,7)	0	0	0	0	0	2 (66,7)	0	4 (80,0)	2 (100,0)	3 (50,0)	0	1 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastro-intestinale Ereignisse (zusammengesetzt)																
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastro-intestinale Störung	1 (33,3)	0	0	2 (66,7)	0	0	0	0	1 (100,0)	0	0	0	1 (50,0)	3 (50,0)	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe G (GT1a/1b, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 12 Wochen) n (%)															
	0001 N=3	0002 N=1	0003 N=1	0005 N=3	0006 N=2	0007 N=1	0008 N=4	0010 N=2	0011 N=1	0013 N=3	0014 N=3	0015 N=5	0017 N=2	0018 N=6	0019 N=2	0020 N=2
Grad 3-4 gastro-intestinale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT):																
Grad 1-4	1 (33,3)	0	0	2 (66,7)	0	0	0	0	1 (100,0)	0	0	0	1 (50,0)	3 (50,0)	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):																
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (50,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)																

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

Tabelle 4-231: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Gruppe H, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe H (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)															
	0001 N=2	0002 N=4	0003 N=3	0005 N=3	0006 N=3	0007 N=2	0008 N=2	0009 N=1	0010 N=3	0011 N=1	0013 N=3	0014 N=2	0015 N=2	0017 N=5	0018 N=3	0019 N=2
Gesamtrate UE	2 (100,0)	4 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	2 (66,7)	2 (100,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	2 (66,7)	1 (100,0)	3 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	5 (100,0)	3 (100,0)	2 (100,0)
SUE	0	0	0	0	0	1 (50,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Therapie- abbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):																
Grad 1-4	0	2 (50,0)	0	0	2 (66,7)	0	0	1 (100,0)	0	0	0	0	2 (100,0)	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):																
Grad 1-4	0	2 (50,0)	1 (33,3)	1 (33,3)	0	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	2 (66,7)	0	0	2 (100,0)	0	1 (20,0)	2 (66,7)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe H (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)															
	0001 N=2	0002 N=4	0003 N=3	0005 N=3	0006 N=3	0007 N=2	0008 N=2	0009 N=1	0010 N=3	0011 N=1	0013 N=3	0014 N=2	0015 N=2	0017 N=5	0018 N=3	0019 N=2
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):																
Pancytopenie (zusammengesetzt)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0
Hautausschläge (zusammengesetzt):																
Grad 1-4	0	0	1 (33,3)	0	0	0	0		0	0	1 (33,3)	0	0	1 (20,0)	1 (33,3)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):																
Grad 1-4	1 (50,0)	2 (50,0)	1 (33,3)	1 (33,3)	0	1 (50,0)	0	0	2 (66,7)	1 (100,0)	2 (66,7)	0	0	1 (20,0)	2 (66,7)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe H (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)															
	0001 N=2	0002 N=4	0003 N=3	0005 N=3	0006 N=3	0007 N=2	0008 N=2	0009 N=1	0010 N=3	0011 N=1	0013 N=3	0014 N=2	0015 N=2	0017 N=5	0018 N=3	0019 N=2
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):																
Grad 1-4	0	0	0	1 (33,3)	0	1 (50,0)	0	0	0	1 (100,0)	1 (33,3)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (20,0)	1 (33,3)	1 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):																
Grad 1-4	0	1 (25,0)	3 (100,0)	0	0	0	0	0	1 (33,3)	1 (100,0)	3 (100,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (40,0)	1 (33,3)	1 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastro-intestinale Ereignisse (zusammengesetzt)																
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastro-intestinale Störung	0	0	1 (33,3)	0	0	0	0	0	0	0	2 (66,7)	1 (50,0)	0	2 (40,0)	1 (33,3)	1 (50,0)

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

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe H (GT2/3, Therapie-naiv, Behandlungsdauer 24 Wochen, /RBV) n (%)															
	0001 N=2	0002 N=4	0003 N=3	0005 N=3	0006 N=3	0007 N=2	0008 N=2	0009 N=1	0010 N=3	0011 N=1	0013 N=3	0014 N=2	0015 N=2	0017 N=5	0018 N=3	0019 N=2
Grad 3-4 gastro- intestinale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT):																
Grad 1-4	0	0	1 (33,3)	0	0	0	0	0	0	0	2 (66,7)	1 (50,0)	0	2 (40,0)	1 (33,3)	1 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):																
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33,3)	0	0	0	1 (33,3)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).																

#### 4.3.2.3.3.2.2 Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose

Im Folgenden werden die Subgruppenergebnisse für UE für vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose gezeigt. Dabei wird zu jeder Stratifizierungsvariable ein eigener Unterpunkt gebildet und dann die entsprechenden Subgruppenanalysen zu jeder Studiengruppe gezeigt.

Bei den folgenden Subgruppenanalysen lassen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppen erkennen. Allerdings sind in einzelnen Subgruppen nur geringe Patientenzahlen enthalten.

##### a. Subgruppenanalysen nach Alter

Tabelle 4-232: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (Vorbehandelte Patienten, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)		Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)	
	<54 Jahre N=6	≥54 Jahre N=15	<54 Jahre N=7	≥54 Jahre N=13	<54 Jahre N=13	≥54 Jahre N=28
Gesamtrate UE	4 (66,7)	12 (80,0)	7 (100,0)	13 (100,0)	11 (84,6)	25 (89,3)
SUE	0	0	0	2 (15,4)	0	2 (7,1)
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	0	0	2 (28,6)	1 (7,7)	2 (15,4)	1 (3,6)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	0	0	1 (14,3)	5 (38,5)	1 (7,7)	5 (17,9)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)		Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)	
	<54 Jahre N=6	≥54 Jahre N=15	<54 Jahre N=7	≥54 Jahre N=13	<54 Jahre N=13	≥54 Jahre N=28
	Hautausschläge (zusammengesetzt):					
Grad 1-4	0	1 (6,7)	2 (28,6)	4 (30,8)	2 (15,4)	5 (17,9)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	1 (16,7)	0	2 (28,6)	2 (15,4)	3 (23,1)	2 (7,1)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	0	3 (20,0)	1 (14,3)	4 (30,8)	1 (7,7)	7 (25,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	1 (16,47)	5 (33,3)	4 (57,1)	5 (38,5)	5 (38,5)	10 (35,7)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)						
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	1 (14,3)	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (3,6)
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	0	1 (6,7)	1 (14,3)	1 (7,7)	1 (7,7)	2 (7,1)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT)						
Grad 1-4	0	0	1 (14,3)	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (3,6)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)		Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)	
	<54 Jahre N=6	≥54 Jahre N=15	<54 Jahre N=7	≥54 Jahre N=13	<54 Jahre N=13	≥54 Jahre N=28
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0

GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

## b. Subgruppenanalysen nach Geschlecht

Tabelle 4-233: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)		Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)	
	männlich N=13	weiblich N=8	männlich N=12	weiblich N=8	männlich N=25	weiblich N=16
Gesamtrate UE	8 (61,5)	8 (100,0)	12 (100,0)	8 (100,0)	20 (80,0)	16 (100,0)
SUE	0	0	2 (16,7)	0	2 (8,0)	0
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	0	0	3 (25,0)	0	3 (12,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	0	0	4 (33,3)	2 (25,0)	4 (16,0)	2 (12,5)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)		Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)	
	männlich N=13	weiblich N=8	männlich N=12	weiblich N=8	männlich N=25	weiblich N=16
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	0	1 (12,5)	2 (16,7)	4 (50,0)	2 (8,0)	5 (31,3)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	1 (7,7)	0	1 (8,3)	3 (37,5)	2 (8,0)	3 (18,8)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	1 (7,7)	2 (25,0)	3 (25,0)	2 (25,0)	4 (16,0)	4 (25,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	3 (23,1)	3 (37,5)	6 (50,0)	3 (37,5)	9 (36,0)	6 (37,5)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)						
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	1 (8,3)	1 (12,5)	1 (4,0)	1 (6,3)
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	0	1 (12,5)	1 (8,3)	1 (12,5)	1 (4,0)	2 (12,5)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT)						
Grad 1-4	0	0	1 (8,3)	1 (12,5)	1 (4,0)	1 (6,3)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)		Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)	
	männlich N=13	weiblich N=8	männlich N=12	weiblich N=8	männlich N=25	weiblich N=16
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0

GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

## c. Subgruppenanalysen nach HCV-RNA zu Baseline

Tabelle 4-234: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach HCV-RNA zu Baseline (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)		Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)	
	≤800.000 IU/ml N=2	>800.000 IU/ml N=19	≤800.000 IU/ml N=3	>800.000 IU/ml N=17	≤800.000 IU/ml N=5	>800.000 IU/ml N=36
Gesamtrate UE	2 (100,0)	14 (73,7)	3 (100,0)	17 (100,0)	5 (100,0)	31 (86,1)
SUE	0	0	0	2 (11,8)	0	2 (5,6)
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	0	0	2 (66,7)	1 (5,9)	2 (40,0)	1 (2,8)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	0	0	2 (66,7)	4 (23,5)	2 (40,0)	4 (11,1)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)		Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)	
	≤800.000 IU/ml N=2	>800.000 IU/ml N=19	≤800.000 IU/ml N=3	>800.000 IU/ml N=17	≤800.000 IU/ml N=5	>800.000 IU/ml N=36
	Hautausschläge (zusammengesetzt):					
Grad 1-4	0	1 (5,3)	0	6 (35,3)	0	7 (19,4)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	0	1 (5,3)	1 (33,3)	3 (17,6)	1 (20,0)	4 (11,1)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	0	3 (15,8)	1 (33,3)	4 (23,5)	1 (20,0)	7 (19,4)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	1 (50,0)	5 (26,3)	2 (66,7)	7 (41,2)	3 (60,0)	12 (33,3)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)						
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	2 (11,8)	0	2 (5,6)
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	0	1 (5,3)	1 (33,3)	1 (5,9)	1 (20,0)	2 (5,6)
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT)						
Grad 1-4	0	0	1 (33,3)	1 (5,9)	1 (20,0)	1 (2,8)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)		Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)	
	≤800.000 IU/ml N=2	>800.000 IU/ml N=19	≤800.000 IU/ml N=3	>800.000 IU/ml N=17	≤800.000 IU/ml N=5	>800.000 IU/ml N=36
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0

GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

## d. Subgruppenanalysen nach Fibrotest Score

Tabelle 4-235: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Fibrotest Score (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)		Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)	
	≤0,72 N=16	>0,72 N=3	≤0,72 N=14	>0,72 N=6	≤0,72 N=30	>0,72 N=9
Gesamtrate UE	12 (75,0)	2 (66,7)	14 (100,0)	6 (100,0)	26 (86,7)	8 (88,9)
SUE	0	0	2 (14,3)	0	2 (6,7)	0
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):						
Grad 1-4	0	0	2 (14,3)	1 (16,7)	2 (6,7)	1 (11,1)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):						
Grad 1-4	0	0	4 (28,6)	2 (33,3)	4 (13,3)	2 (22,2)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammengesetzt):						
Pancytopenie	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)		Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)	
	≤0,72 N=16	>0,72 N=3	≤0,72 N=14	>0,72 N=6	≤0,72 N=30	>0,72 N=9
Hautausschläge (zusammengesetzt):						
Grad 1-4	1 (6,3)	0	4 (28,6)	2 (33,3)	5 (16,7)	2 (22,2)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	1 (6,3)	0	4 (28,6)	0	5 (16,7)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):						
Grad 1-4	3 (18,8)	0	3 (21,4)	2 (33,3)	6 (20,0)	2 (22,2)
Grad 3-4						
Fatigue (PT):						
Grad 1-4	4 (25,0)	0	8 (57,1)	1 (16,7)	12 (40,0)	1 (11,1)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammengesetzt)						
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	2 (14,3)	0	2 (6,7)	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	1 (6,3)	0	2 (14,3)	0	3 (10,0)	0
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT)						
Grad 1-4	0	0	2 (14,3)	0	2 (6,7)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):						
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen) n (%)		Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)		Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)	
	≤0,72 N=16	>0,72 N=3	≤0,72 N=14	>0,72 N=6	≤0,72 N=30	>0,72 N=9
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0

GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

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

## e. Subgruppenanalysen nach Zentren

Tabelle 4-236: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, gepoolte Gruppe, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)										
	0001 N=3	0002 N=10	0003 N=6	0007 N=1	0009 N=5	0011 N=1	0013 N=2	0016 N=1	0017 N=5	0018 N=1	0020 N=6
Gesamtrate UEE	3 (100,0)	9 (90,0)	5 (83,3)	1 (100,0)	4 (80,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	4 (80,0)	1 (100,0)	5 (83,3)
SUE	0	0	0	1 (100,0)	0	0	0	0	1 (20,0)	0	0
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):											
Grad 1-4	0	1 (10,0)	0	0	2 (40,0)	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):											
Grad 1-4	0	1 (10,0)	0	1 (100,0)	1 (20,0)	1 (100,0)	0	1 (100,0)	1 (20,0)	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammen- gesetzt):											
Pancytopenie (zusammen-gesetzt)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutro- penie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)										
	0001 N=3	0002 N=10	0003 N=6	0007 N=1	0009 N=5	0011 N=1	0013 N=2	0016 N=1	0017 N=5	0018 N=1	0020 N=6
Hautausschläge (zusammengesetzt):											
Grad 1-4	0	3 (30,0)	0	1 (100,0)	1 (20,0)	0	0	0	1 (20,0)	1 (100,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):											
Grad 1-4	0	3 (30,0)	0	0	0	0	1 (50,0)	0	0	1 (100,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):											
Grad 1-4	1 (33,3)	2 (20,0)	0	0	2 (40,0)	1 (100,0)	0	0	1 (20,0)	0	1 (16,7)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):											
Grad 1-4	2 (66,7)	2 (20,0)	2 (33,3)	1 (100,0)	1 (20,0)	0	1 (50,0)	0	3 (60,0)	1 (100,0)	2 (33,3)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammen- gesetzt)											
Grad 1-4 anorektale Störung	0	1 (10,0)	0	0	0	0	1 (50,0)	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Population IJ (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, ±RBV) n (%)										
	0001 N=3	0002 N=10	0003 N=6	0007 N=1	0009 N=5	0011 N=1	0013 N=2	0016 N=1	0017 N=5	0018 N=1	0020 N=6
Grad 1-4 gastro-intestinale Störung	0	1 (10,0)	0	0	0	0	1 (50,0)	0	1 (20,0=)	0	0
Grad 3-4 gastro-intestinale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT):											
Grad 1-4	0	1 (10,0)	0	0	0	0	1 (50,0)	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):											
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)											

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

Tabelle 4-237: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, ohne Ribavirin, Gruppe I, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen)						
	n (%)						
	0001 N=2	0002 N=4	0003 N=5	0009 N=2	0013 N=1	0017 N=3	0020 N=4
Gesamtrate UE	2 (100,0)	3 (75,0)	4 (80,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	2 (66,7)	3 (75,0)
SUE	0	0	0	0	0	0	0
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):							
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):							
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammen- gesetzt):							
Pancytopenie (zusammen-gesetzt)	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0	0

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen)						
	n (%)						
	0001 N=2	0002 N=4	0003 N=5	0009 N=2	0013 N=1	0017 N=3	0020 N=4
Hautausschläge (zusammengesetzt):							
Grad 1-4	0	1 (25,0)	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):							
Grad 1-4	0	1 (25,0)	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):							
Grad 1-4	1 (50,0)	1 (25,0)	0	1 (50,0)	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):							
Grad 1-4	1 (50,0)	1 (25,0)	2 (40,0)	0	0	1 (33,3)	1 (25,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammen- gesetzt)							
Grad 1-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe I (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen)						
	n (%)						
	0001 N=2	0002 N=4	0003 N=5	0009 N=2	0013 N=1	0017 N=3	0020 N=4
Grad 1-4 gastro-intestinale Störung	0	0	0	0	0	1 (33,3)	0
Grad 3-4 gastro-intestinale Störung	0	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT):							
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):							
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)							

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

Tabelle 4-238: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Zentren (Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose, mit Ribavirin, Gruppe J, modifizierte ITT-Population)

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)										
	0001 N=1	0002 N=6	0003 N=1	0007 N=1	0009 N=3	0011 N=1	0013 N=1	0016 N=1	0017 N=2	0018 N=1	0020 N=2
Gesamtrate UE	1 (100,0)	6 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
SUE	0	0	0	1 (100,0)	0	0	0	0	1 (50,0)	0	0
Therapieabbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Todesfälle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anämien (PT):											
Grad 1-4	0	1 (16,7)	0	0	2 (66,7)	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämoglobin (Labor):											
Grad 1-4	0	1 (16,7)	0	1 (100,0)	1 (33,3)	1 (100,0)	0	1 (100,0)	1 (50,0)	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Ereignisse (zusammen- gesetzt):											
Pancytopenie (zusammengesetzt)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4 Neutropenie nach einer Infektion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)										
	0001 N=1	0002 N=6	0003 N=1	0007 N=1	0009 N=3	0011 N=1	0013 N=1	0016 N=1	0017 N=2	0018 N=1	0020 N=2
Hautausschläge (zusammengesetzt):											
Grad 1-4	0	2 (33,3)	0	1 (100,0)	1 (33,3)	0	0	0	1 (50,0)	1 (100,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Ereignisse (SOC):											
Grad 1-4	0	2 (33,3)	0	0	0	0	1 (100,0)	0	0	1 (100,0)	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC):											
Grad 1-4	0	1 (16,7)	0	0	1 (33,3)	1 (100,0)	0	0	1 (50,0)	0	1 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue (PT):											
Grad 1-4	1 (100,0)	1 (16,7)	0	1 (100,0)	1 (33,3)	0	1 (100,0)	0	2 (100,0)	1 (100,0)	1 (50,0)
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinale Ereignisse (zusammen- gesetzt)											
Grad 1-4 anorektale Störung	0	1 (16,7)	0	0	0	0	1 (100,0)	0	0	0	0
Grad 3-4 anorektale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Studie AI444040 Endpunkt	Gruppe J (GT1a/1b, vorbehandelt, Behandlungsdauer 24 Wochen, +RBV) n (%)										
	0001 N=1	0002 N=6	0003 N=1	0007 N=1	0009 N=3	0011 N=1	0013 N=1	0016 N=1	0017 N=2	0018 N=1	0020 N=2
Grad 1-4 gastrointestinale Störung	0	1 (16,7)	0	0	0	0	1 (100,0)	0	0	0	0
Grad 3-4 gastrointestinale Störung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Übelkeit (PT):											
Grad 1-4	0	1 (16,7)	0	0	0	0	1 (100,0)	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kardiale Ereignisse (SOC):											
Grad 1-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GT: HCV-Genotyp; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)											

#### 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.*

In der vorliegenden Bewertung des Zusatznutzens von DCV im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde zur Beantwortung der Fragestellung zu Therapie-naiven Patienten mit einer HCV-Genotyp 1-, 2- oder 3-Infektion und vorbehandelten Patienten mit einer HCV-Genotyp 1-Infektion eine randomisierte Studie eingeschlossen. In dieser wurde die Kombination aus DCV/SOF±RBV hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit untersucht. Da in dieser Studie lediglich Patienten ohne Zirrhose eingeschlossen wurden, werden im Folgenden nur für diese Patienten Daten präsentiert.

Für **HCV-Genotyp 1**-infizierte Patienten liegen Daten aus verschiedenen Behandlungsschemata vor. So wurden **Therapie-naive** Patienten in Gruppe **A** die ersten 7 Tage mit einem SOF-Lead-in behandelt, erst anschließend wurde DCV zusätzlich zu SOF gegeben. Insgesamt wurden die Patienten 24 Wochen behandelt. In Gruppe **C** wurden die Patienten mit einer Kombination von DCV und SOF für 24 Wochen behandelt. In Gruppe **E** wurde zusätzlich RBV gegeben und die Patienten wurden insgesamt für 24 Wochen behandelt. In den Gruppen **G** und **H** wurde die Kombination aus DCV/SOF für 12 Wochen gegeben, in Gruppe **H** erhielten die Patienten außerdem zusätzlich RBV. Mit der **Triple-Therapie vorbehandelte** Patienten wurden in den Gruppen **I** und **J** für eine Gesamtdauer von 24 Wochen mit DCV/SOF behandelt. In Gruppe **J** wurde dabei noch zusätzlich RBV gegeben.

Alle Gruppen in Studie AI444040 entsprechen dem Label und werden im Weiteren dargestellt. Primär werden für HCV-Genotyp 1-infizierte Therapie-naive und vorbehandelte Patienten jedoch die Gruppen **G** und **I** betrachtet, da zu erwarten ist, dass im klinischen Alltag, unter Berücksichtigung der Therapiedauer und Anwenderfreundlichkeit, die in den Gruppen **G** und **I** untersuchten Regime am häufigsten eingesetzt werden.

**HCV-Genotyp 2/3**-Patienten wurden ebenfalls in verschiedenen Therapieschemata untersucht. In den Gruppen **B**, **D** und **F** wurden **Therapie-naive** Patienten für insgesamt 24 Wochen mit einer Kombination aus DCV und SOF behandelt. In Gruppe **B** wurde die Behandlung mit einem 7-tägigen Lead-in mit SOF begonnen, in Gruppe **D** erhielten die Patienten von Anfang an DCV/SOF und in Gruppe **F** wurden die Patienten über die gesamte Dauer mit DCV/SOF+RBV behandelt.

Alle Gruppen in Studie AI444040 entsprechen dem Label. Doch auch hier werden primär für HCV-Genotyp 2- bzw. 3-infizierte Therapie-naive Patienten die Gruppen **D** und **F** bzw. **D**, getrennt nach HCV-Genotyp 2 bzw. 3, betrachtet, da für die in diesen Gruppen betrachteten

Therapiesituationen erwartet wird, dass diese am häufigsten im klinischen Alltag eingesetzt werden.

### **Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose mit HCV-Genotyp 1**

Für Patienten dieses Anwendungsgebiets lagen Daten aus einer randomisierten Studie (AI444040) vor. Dazu wird primär Gruppe G, zusätzlich auch die Gruppen A, C, E und H herangezogen, da alle Therapiesituationen zugelassen sind, für das Regime in Gruppe G jedoch erwartet wird, dass dies am häufigsten im klinischen Alltag eingesetzt wird. Folgende Therapiesituationen wurden in diesen Gruppen untersucht:

- Gruppe A: Therapie-naive HCV-Genotyp 1a- und 1b-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer; in diesen Gruppen wurde SOF 400 mg QD zunächst 7 Tage lang allein verabreicht, anschließend wurde zusätzlich DCV 60 mg QD gegeben
- Gruppe C: Therapie-naive HCV-Genotyp 1a- und 1b-infizierte Patienten mit 12-wöchiger Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD
- Gruppe E: Therapie-naive HCV-Genotyp 1a- und 1b-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD / RBV
- Gruppe G: Therapie-naive HCV-Genotyp 1a- und 1b-infizierte Patienten mit einer 12-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD
- Gruppe H: Therapie-naive HCV-Genotyp 1a- und 1b-infizierte Patienten mit einer 12-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD/RBV

### ***Dauerhaftes virologisches Ansprechen***

Hinsichtlich virologischen Ansprechens, gemessen anhand der SVR<sub>12</sub> und SVR<sub>24</sub>, zeigt sich in Gruppe G ein 100%-iges Ansprechen zu Woche 12 des Follow-up und zu Woche 24 des Follow-up sprachen 95,1% der Patienten an. Für die beiden Patienten, die zu Woche 24 des Follow-up nicht ansprachen, lag zu diesem Zeitpunkt kein Messwert vor. Zu Woche 36 des Follow-up wiesen jedoch beide Patienten ein Ansprechen auf.

Es konnte außerdem in den Gruppen A, C und E ein 100%-iges Ansprechen zu Woche 12 des Follow-up beobachtet werden. Lediglich in Gruppe H wiesen zwei Patienten fehlende Werte zu Woche 12 des Follow-up auf und wurden nicht als Ansprecher erfasst. Zu Woche 24 des Follow-up liegen die Ansprechraten in den einzelnen Gruppen bei 93,3%, 100%, 100% und 92,7% (A, C, E und H). Auch hier lag ein fehlendes Ansprechen hauptsächlich an fehlenden Werten zu Woche 24 des Follow-up bzw. vermutlich an einer Neuinfektion im Falle eines Patienten in Gruppe A.

Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen kann somit über alle zulassungsrelevanten Therapiesituationen gezeigt werden.

Untersuchungen von Subgruppen zeigten generell konsistente Ergebnisse über die Subgruppen hinweg. Einzelne Unterschiede sind meist auf die unterschiedlichen

Gruppengrößen zurückzuführen, die bei geringer Patientenzahl in den einzelnen Gruppen auftreten können.

Es wurde ein MAIC durchgeführt, in welchem einerseits Gruppe G und andererseits die gepoolte Population, bestehend aus den Gruppen A, C, E, G und H, mit Patienten, die mit TVR/PEG-IFNa/RBV behandelt wurden, hinsichtlich Wirksamkeit (SVR<sub>24</sub>) und Sicherheit verglichen wurde. Der Vergleich der Behandlung mit DCV/SOF (Gruppe G) mit TVR/PEG-IFNa/RBV hinsichtlich der SVR<sub>24</sub> ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Die Differenz [95%-KI] beträgt nach Gewichtung 0,27 [0,24; 0,30] mit p=0,001. Die entsprechenden zusätzlich berechneten Effektschätzer liegen bei einem OR [95%-KI] von 14,44 [1,97; 105,67] mit p=0,0086 und einem RR [95%-KI] von 1,34 [1,25; 1,42] mit p<0,0001. Zieht man für den Vergleich die gepoolte Population ACEGH heran, zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DCV/SOF±RBV und TVR/PEG-IFNa/RBV (Differenz [95%-KI]: 0,19 [0,09; 0,28]; p<0,001; OR [95%-KI]: 3,77 [1,99; 7,12]; p<0,0001; RR [95%-KI]: 1,25 [1,17; 1,34]; p<0,0001).

Außerdem wurde ein MAIC zum Vergleich von DCV/SOF±RBV mit BOC/PEG-IFNa/RBV durchgeführt. Der Vergleich der Behandlung mit DCV/SOF (Gruppe G) mit BOC/PEG-IFNa/RBV hinsichtlich der SVR<sub>24</sub> ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Die Differenz [95%-KI] beträgt nach Gewichtung 0,33 [0,29; 0,38] mit p<0,001. Die entsprechenden zusätzlich berechneten Effektschätzer liegen bei einem OR [95%-KI] von 41,77 [2,55; 684,95] mit p=0,0089 und einem RR [95%-KI] von 1,49 [1,37; 1,61] mit p<0,0001. Zieht man für den Vergleich die gepoolte Population ACEGH heran, zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DCV/SOF±RBV und TVR/PEG-IFNa/RBV (Differenz [95%-KI]: 0,32 [0,27; 0,38]; p<0,001; OR [95%-KI]: 31,13 [7,57; 128,10]; p<0,0001; RR [95%-KI]: 1,48 [1,37; 1,60]; p<0,0001).

Es wurde eine Bayes-Benchmarking-Analyse durchgeführt, in der die SVR<sub>24</sub> einer hypothetischen Studie berechnet wurde, die benötigt wird, um gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Überlegenheit zeigen zu können. Dazu wurden die Populationen der HCV-Genotyp 1a- und 1b-Patienten separat betrachtet. Die SVR<sub>24</sub> der HCV-Genotyp 1a-Patienten aus den Populationen ACE und GH liegt bei 96,0% und somit deutlich über den jeweiligen berechneten Benchmarks von 0,85 für den Vergleich gegen TVR/PEG-IFNa/RBV bzw. 0,83 für den Vergleich gegen BOC/PEG-IFNa/RBV. Die SVR<sub>24</sub> der HCV-Genotyp 1b-Patienten aus den Populationen ACE und GH (92,6%) liegt ebenfalls deutlich über den jeweiligen berechneten Benchmarks von 0,90 für den Vergleich gegen TVR/PEG-IFNa/RBV bzw. 0,88 für den Vergleich gegen BOC/PEG-IFNa/RBV. Dies zeigt die 95%-ige Überlegenheit einer Behandlung mit DCV/SOF±RBV gegenüber einer Behandlung mit der Triple-Therapie (TVR bzw. BOC in Kombination mit PEG-IFNa/RBV), und im Übrigen auch gegenüber einer Behandlung mit der dualen Therapie, bei Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose vom HCV-Genotyp 1.

Selbst die in den einzelnen Gruppen der Studie AI444040 beobachteten SVR<sub>24</sub>-Raten unter den HCV-Genotyp 1-infizierten Therapie-naiven Patienten liegen über der höchsten Benchmark für Therapie-naive Patienten mit HCV-Genotyp 1a bzw. -1b (0,90 für eine Studie

mit 30 Patienten). Dies ist jedoch aufgrund der teilweise geringen Patientenzahlen in den Gruppen der Studie AI444040 vorsichtig zu interpretieren.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Todesfälle traten in Studie AI444040 nicht auf.

In Gruppe G trat bei insgesamt 92,7% der Patienten mindestens ein UE auf. SUE traten bei lediglich einem (2,4%) Patienten auf. Kein Patient brach die 12-wöchige Behandlung aufgrund UE ab und UE von besonderem Interesse traten lediglich als Grad 1-2 auf. Dies waren vor allem psychiatrische Ereignisse (17,1%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (26,8%) und Fatigue (39,0%). In Gruppe H, in dem RBV zusätzlich gegeben wurde, traten Anämien bei 17,1% der Patienten und abnormale Hämoglobinwerte bei 34,1% der Patienten auf, während in Gruppe G keine Anämien und lediglich bei 2 Patienten (4,9%) abnormale Hämoglobinwerte auftraten. Außerdem traten in Gruppe G keine hämatologischen Ereignisse oder anorektale Störungen auf.

In Gruppe H trat bei jeweils 92,7% der Patienten UE auf und SUE traten nur bei einem Patienten auf. Kein Patient brach die 12-wöchige Behandlung aufgrund UE ab. UE von besonderem Interesse traten lediglich als Grad 1-2 auf. Dies waren vor allem psychiatrische Ereignisse (34,1%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (34,1%) und Fatigue (36,6%). Hämatologische Ereignisse oder anorektale Störungen traten nicht auf.

Mindestens ein UE trat bei 86,7%, 92,9% bzw. 100% der Patienten in den Gruppen A, C und E auf. Für die gepoolte Population ACE entspricht dies einer UE-Rate von 93,2%. SUE traten in den Gruppen A, C und E bei 13,3%, 14,3% und 13,3% der Patienten auf. Für die gepoolte Population ACE entspricht dies einer Rate von 13,6%. Lediglich ein Patient aus Gruppe C brach die Therapie aufgrund UE ab. UE von besonderem Interesse traten nur in mildem Ausmaß auf. Bei 52,3% der Patienten aus Population ACE traten Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf, 43,2% der Patienten wiesen Fatigue Grad 1-2 auf, 34,1% der Patienten hatten Grad 1-2 gastrointestinale Störungen auf und 29,5% der Patienten litten unter Grad 1-2 Übelkeit. Anämien, abnormale Hämoglobinwerte, hämatologische Ereignisse oder kardiale Ereignisse traten in Gruppe A nicht auf. In Gruppe C traten keine Anämien, hämatologischen Ereignisse, Hautausschläge, anorektalen Störungen oder kardialen Ereignisse auf. In Gruppe E traten keine hämatologischen Ereignisse oder anorektalen Störungen auf.

Insgesamt trat in den Gruppen A, C, E, G und H lediglich bei einem Patienten (7,1%) aus Gruppe C ein Grad 3-4 UE von besonderem Interesse auf. Todesfälle traten in Studie AI444040 nicht auf.

Untersuchungen von Subgruppen zeigten generell konsistente Ergebnisse über die Subgruppen hinweg. Einzelne Unterschiede sind meist auf die unterschiedlichen Gruppengrößen zurückzuführen, die bei geringer Patientenzahl in den einzelnen Gruppen auftreten können.

Der MAIC-Vergleich der Behandlung mit DCV/SOF (Gruppe G) mit TVR/PEG-IFNa/RBV hinsichtlich Therapieabbrüchen aufgrund UE ergab einen, anhand der Differenz, statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Die Differenz [95%-KI] beträgt nach Gewichtung -0,15 [-0,17; -0,12] mit  $p < 0,001$  (OR [95%-KI]: 0,07 [0,00; 1,19],  $p = 0,0658$ ; RR [95%-KI]: 0,08 [0,01; 1,32],  $p = 0,0783$ ). Anhand des OR und RR konnte keine Signifikanz gezeigt werden. Dies könnte an der geringen Patientenzahl in Gruppe G liegen. Verwendet man Population ACEGH für den Vergleich, zeigt sich ein deutlicher statistisch signifikanter Unterschied zwischen DCV/SOF±RBV und TVR/PEG-IFNa/RBV, (Differenz [95%-KI]: -0,14 [-0,17; -0,12],  $p < 0,001$ ; OR [95%-KI]: 0,05 [0,01; 0,35],  $p = 0,0027$ ; RR [95%-KI]: 0,06 [0,01; 0,40],  $p = 0,0039$ ).

Außerdem wurde ein MAIC zum Vergleich von DCV/SOF±RBV mit BOC/PEG-IFNa/RBV durchgeführt. Der Vergleich der Behandlung mit DCV/SOF (Gruppe G) mit BOC/PEG-IFNa/RBV hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund UE ergab, hinsichtlich der Differenz, einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Die Differenz [95%-KI] beträgt nach Gewichtung -0,12 [-0,16; -0,09],  $p < 0,001$  (OR [95%-KI]: 0,09 [0,01; 1,42],  $p = 0,0860$ ; RR [95%-KI]: 0,10 [0,01; 1,54],  $p = 0,0979$ ). Dass das OR und RR nicht statistisch signifikante Ergebnisse zeigen, liegt vermutlich an der geringen Patientenzahl in Gruppe G. Verwendet man Population ACEGH für den Vergleich, zeigt sich ein deutlicher statistisch signifikanter Unterschied zwischen DCV/SOF±RBV und TVR/PEG-IFNa/RBV (Differenz [95%-KI]: -0,12 [-0,15; -0,09] mit  $p < 0,001$ ; OR [95%-KI]: 0,06 [0,01; 0,42],  $p = 0,0051$ ; RR [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,47],  $p = 0,0067$ ).

Es wurden außerdem MAIC-Vergleiche gegen TVR/PEG-IFNa/RBV hinsichtlich Hautausschlag, Anämie, Fatigue, Diarrhö, Übelkeit und Schlaflosigkeit durchgeführt. Im Folgenden werden die Ergebnisse des Vergleichs von DCV/SOF (Gruppe G) bzw. DCV/SOF±RBV (Population ACEGH) dargestellt.

Tabelle 4-239: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus dem MAIC zwischen DCV/SOF (±RBV) und TVR/PEG-IFNa/RBV

DCV/SOF (Gruppe G) vs. TVR/PEG-IFNa/RBV	DCV/SOF±RBV (Population ACEGH) vs. TVR/PEG-IFNa/RBV
<b>Hautausschlag:</b>	
Differenz [95%-KI]: -0,37 [-0,40; -0,33], $p < 0,001$ OR [95%-KI]: 0,04 [0,01; 0,32], $p = 0,0020$ RR [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,47], $p = 0,0064$	Differenz [95%-KI]: -0,22 [-0,34; -0,09], $p < 0,001$ OR [95%-KI]: 0,31 [0,19; 0,51], $p < 0,0001$ RR [95%-KI]: 0,42 [0,27; 0,64], $p < 0,0001$
<b>Anämie:</b>	
Differenz [95%-KI]: -0,38 [-0,42; -0,35], $p < 0,001$ OR [95%-KI]: 0,02 [0,00; 0,32], $p = 0,0059$ RR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,50], $p = 0,0141$	Differenz [95%-KI]: -0,36 [-0,40; -0,32], $p < 0,001$ OR [95%-KI]: 0,05 [0,02; 0,15], $p < 0,0001$ RR [95%-KI]: 0,08 [0,03; 0,22], $p < 0,0001$

DCV/SOF (Gruppe G) vs. TVR/PEG-IFNa/RBV	DCV/SOF±RBV (Population ACEGH) vs. TVR/PEG-IFNa/RBV
<b>Fatigue:</b>	
Differenz [95%-KI]: -0,62 [-0,66; -0,59], p<0,001 OR [95%-KI]: 0,01 [0,00; 0,11], p<0,0001 RR [95%-KI]: 0,04 [0,01; 0,27], p=0,0010	Differenz [95%-KI]: -0,27 [-0,42; -0,12], p<0,001 OR [95%-KI]: 0,34 [0,23; 0,50], p<0,0001 RR [95%-KI]: 0,59 [0,46; 0,74], p<0,0001
<b>Diarrhö:</b>	
Differenz [95%-KI]: -0,10 [-0,41; 0,22], p=0,553 OR [95%-KI]: 0,60 [0,27; 1,32], p=0,2019 RR [95%-KI]: 0,68 [0,36; 1,27], p=0,2268	Differenz [95%-KI]: -0,17 [-0,30; -0,04], p=0,011 OR [95%-KI]: 0,36 [0,21; 0,62], p=0,0002 RR [95%-KI]: 0,44 [0,28; 0,71], p=0,0006
<b>Übelkeit:</b>	
Differenz [95%-KI]: 0,08 [-0,34; 0,51], p=0,698 OR [95%-KI]: 1,48 [0,78; 2,79], p=0,2304 RR [95%-KI]: 1,21 [0,91; 1,62], p=0,1884	Differenz [95%-KI]: -0,19 [-0,34; -0,04], p=0,012 OR [95%-KI]: 0,42 [0,28; 0,65], p=0,0001 RR [95%-KI]: 0,57 [0,42; 0,78], p=0,0004
<b>Schlaflosigkeit:</b>	
Differenz [95%-KI]: 0,02 [-0,47; 0,50], p=0,943 OR [95%-KI]: 1,09 [0,56; 2,11], p=0,8041 RR [95%-KI]: 1,06 [0,69; 1,63], p=0,8015	Differenz [95%-KI]: -0,20 [-0,31; -0,09], p<0,001 OR [95%-KI]: 0,30 [0,18; 0,52], p<0,0001 RR [95%-KI]: 0,39 [0,25; 0,63], p=0,0001
DCV: Daclatasvir; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir	

Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich für DCV/SOF im Vergleich mit TVR/PEG-IFNa/RBV hinsichtlich Hautausschlag, Anämien und Fatigue. Vergleicht man DCV/SOF±RBV (Population ACEGH) mit TVR/PEG-IFNa/RBV, zeigen sich für alle betrachteten UE statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von DCV/SOF±RBV.

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse des Vergleichs von DCV/SOF (Gruppe G) bzw. DCV/SOF±RBV (Population ACEGH) mit BOC/PEG-IFNa/RBV hinsichtlich Anämie, Fatigue, Übelkeit und Schlaflosigkeit dargestellt.

Tabelle 4-240: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus dem MAIC zwischen DCV/SOF (±RBV) und BOC/PEG-IFNa/RBV

DCV/SOF (Gruppe G) vs. BOC/PEG-IFNa/RBV	DCV/SOF±RBV (Population ACEGH) vs. BOC/PEG-IFNa/RBV
<b>Anämie:</b>	
Differenz [95%-KI]: -0,49 [-0,55; -0,44], p<0,001 OR [95%-KI]: 0,01 [0,00; 0,20], p=0,0021 RR [95%-KI]: 0,02 [0,00; 0,38], p=0,0081	Differenz [95%-KI]: -0,48 [-0,53; -0,42], p<0,001 OR [95%-KI]: 0,03 [0,01; 0,08], p<0,0001 RR [95%-KI]: 0,05 [0,02; 0,15], p<0,0001
<b>Fatigue:</b>	
Differenz [95%-KI]: -0,20 [-0,61; 0,20], p=0,330 OR [95%-KI]: 0,46 [0,23; 0,90], p=0,0227 RR [95%-KI]: 0,64 [0,41; 0,99], p=0,0455	Differenz [95%-KI]: -0,23 [-0,43; -0,02], p=0,030 OR [95%-KI]: 0,40 [0,26; 0,61], p<0,0001 RR [95%-KI]: 0,59 [0,44; 0,77], p=0,0002

DCV/SOF (Gruppe G) vs. BOC/PEG-IFNa/RBV	DCV/SOF±RBV (Population ACEGH) vs. BOC/PEG-IFNa/RBV
<b>Übelkeit:</b>	
Differenz [95%-KI]: -0,20 [-0,59; 0,19], p=0,306 OR [95%-KI]: 0,46 [0,23; 0,92], p=0,0288 RR [95%-KI]: 0,62 [0,38; 1,00], p=0,0511	Differenz [95%-KI]: -0,20 [-0,41; 0,01], p=0,062 OR [95%-KI]: 0,43 [0,28; 0,67], p=0,0002 RR [95%-KI]: 0,59 [0,44; 0,80], p=0,0006
<b>Schlaflosigkeit:</b>	
Differenz [95%-KI]: -0,08 [-0,47; 0,31], p=0,686 OR [95%-KI]: 0,69 [0,33; 1,46], p=0,3333 RR [95%-KI]: 0,77 [0,44; 1,34], p=0,3530	Differenz [95%-KI]: -0,17 [-0,31; -0,03], p=0,020 OR [95%-KI]: 0,41 [0,24; 0,69], p=0,0009 RR [95%-KI]: 0,50 [0,33; 0,77], p=0,0017
DCV: Daclatasvir; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir	

Für den Vergleich mit DCV/SOF mit BOC/PEG-IFNa/RBV zeigen sich hinsichtlich Anämien statistisch signifikante Vorteile zugunsten von DCV/SOF. Weitere statistisch signifikante Unterschiede können, aufgrund der geringen Patientenzahl, nicht oder nur für manche Effektschätzer beobachtet werden. Vergleicht man DCV/SOF±RBV (Population ACEGH) mit BOC/PEG-IFNa/RBV, zeigen sich für alle betrachteten UE statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von DCV/SOF±RBV.

### Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose mit HCV-Genotyp 1

Für Patienten dieses Anwendungsgebiets lagen Daten aus einer randomisierten Studie (AI444040) vor. Dazu wird primär Gruppe I, zusätzlich allerdings auch Gruppe J herangezogen, da alle Therapiesituationen zugelassen sind, für das Regime in Gruppe I jedoch erwartet wird, dass dies am häufigsten im klinischen Alltag eingesetzt wird. Folgende Therapiesituationen wurden in diesen Gruppen untersucht:

- Gruppe I: mit einer PI-basierten Triple-Therapie vorbehandelte HCV-Genotyp 1a- und -1b-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD / SOF 400 mg QD
- Gruppe J: mit einer PI-basierten Triple-Therapie vorbehandelte HCV-Genotyp 1a- und -1b-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD / SOF 400 mg QD / RBV

### Dauerhaftes virologisches Ansprechen

Zu Woche 12 und auch zu Woche 24 des Follow-up wiesen 100% der Patienten aus Gruppe I eine SVR auf. Somit konnte von allen Patienten (Patienten mit Breakthrough, Nonresponse oder Relapse), die zuvor erfolglos mit einer Triple-Therapie behandelt wurden, eine SVR<sub>24</sub> erreicht werden. In Gruppe J liegt die SVR<sub>12</sub> bei 95,0% und zu Woche 24 des Follow-up sprachen auch hier alle Patienten (100%) an.

Untersuchungen von Subgruppen zeigten generell konsistente Ergebnisse über die Subgruppen hinweg. Einzelne Unterschiede sind meist auf die unterschiedlichen Gruppengrößen zurückzuführen, die bei so geringer Patientenzahl in den einzelnen Gruppen auftreten können.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Insgesamt hatten 76,2% der Patienten aus Gruppe I mindestens ein UE. SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE traten hier bei keinem Patienten auf. Es traten keine UE von besonderem Interesse vom Grad 3-4 auf. Häufigstes UE von besonderem Interesse war Fatigue (28,6%) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (14,3%). Andere UE von besonderem Interesse traten je bei höchstem einem Patienten auf.

Bei zusätzlicher Gabe von RBV hatte jeder Patient mindestens ein UE. Die Rate von UE von besonderem Interesse war unter einer zusätzlichen Behandlung mit RBV deutlich höher als unter DCV/SOF allein. Jedoch traten keine UE von besonderem Interesse vom Grad 3-4 auf. Die häufigsten UE von besonderem Interesse in Gruppe J waren Anämien (15,0%) und abnormale Hämoglobinwerte (30,0%), Hautausschläge (30,0%), psychiatrische Ereignisse (20,0%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (25,0%). Todesfälle traten in Studie AI444040 nicht auf.

Vor allem in Gruppe I weist DCV/SOF ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil auf, eine zusätzliche Behandlung mit RBV führt zu mehr UE.

Untersuchungen von Subgruppen zeigten generell konsistente Ergebnisse über die Subgruppen hinweg. Einzelne Unterschiede sind meist auf die unterschiedlichen Gruppengrößen zurückzuführen, die bei geringer Patientenzahl in den einzelnen Gruppen auftreten können.

### **Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose mit HCV-Genotyp 2**

Für Patienten dieses Anwendungsgebiets lagen Daten aus einer randomisierten Studie (AI444040) vor. Dazu werden primär die Gruppen D und F als relevant betrachtet, zusätzlich wird jedoch auch Gruppe B dargestellt, da alle Therapiesituationen zugelassen sind, für die Regime in den Gruppen D und F jedoch erwartet wird, dass diese am häufigsten im klinischen Alltag eingesetzt werden. Folgende Therapiesituationen wurden in diesen Gruppen untersucht:

- Gruppe B: Therapie-naive HCV-Genotyp 2 und 3-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer; in diesen Gruppen wurde SOF 400 mg QD zunächst 7 Tage lang allein verabreicht, anschließend wurde zusätzlich DCV 60 mg QD gegeben
- Gruppe D: Therapie-naive HCV-Genotyp 2 und 3-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD / SOF 400 mg QD
- Gruppe F: Therapie-naive HCV-Genotyp 2- und 3-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD / SOF 400 mg QD / RBV

Zur Ergebnisdarstellung in der Zusammenfassung und Ableitung des Zusatznutzen werden HCV-Genotyp 2-Patienten separat betrachtet.

### ***Dauerhaftes virologisches Ansprechen***

In Gruppe D erreichten 87,5% der HCV-Genotyp 2-infizierten Patienten die SVR<sub>12</sub> und 100% erreichten die SVR<sub>24</sub>. In Gruppe F, in welcher zusätzlich RBV gegeben wurde, beträgt die SVR<sub>12</sub> 77,8%; zu Woche 24 des Follow-up erreichten 88,9% der Patienten eine SVR.

Betrachtet man Gruppe B, in der die Patienten ein 7-tägiges SOF-Lead-in erhielten, zeigten alle (100%) Patienten eine SVR<sub>12</sub> und eine SVR<sub>24</sub>.

Die SVR<sub>24</sub>-Benchmark bei der dualen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie beträgt 0,94 für eine Studie mit 25 Patienten. Population BDF enthält 26 Patienten mit HCV-Genotyp 2-Infektion und zeigt mit einer SVR<sub>24</sub> von 96,2%, dass eine Behandlung mit DCV/SOF±RBV einer Behandlung mit der dualen Therapie überlegen ist.

Subgruppenanalysen wurden lediglich für Patienten mit HCV-Genotyp 2- bzw. 3-Infektion zusammen durchgeführt. Es zeigten sich generell konsistente Ergebnisse über die Subgruppen hinweg. Einzelne Unterschiede sind meist auf die unterschiedlichen Gruppengrößen zurückzuführen, die bei so geringer Patientenzahl in den einzelnen Gruppen auftreten können.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

In den Gruppen D und F traten bei 100% bzw. 77,8% der HCV-Genotyp 2-Patienten UE auf. SUE traten bei 37,5% bzw. 22,2% der HCV-Genotyp 2-Patienten auf. Lediglich ein Patient (11,1%) aus Gruppe F brach die Therapie aufgrund UE ab. Insgesamt traten eher wenige UE von besonderem Interesse auf. In Gruppe D traten keine Anämien, abnormale Hämoglobinwerte, hämatologische Ereignisse, Hautausschläge oder anorektale Störungen auf. In Gruppe F traten außerdem bei keinem Patienten hämatologische Ereignisse, Hautausschläge oder anorektale Störungen auf. Anämien traten bei lediglich einem Patienten (11,1%) aus Gruppe F (zusätzliche Behandlung mit RBV) auf, dies als Grad 1-2. Am häufigsten traten unter den HCV-Genotyp 2-Patienten aus den Gruppen D und F Infektionen und parasitäre Erkrankungen vom Grad 1-2 (37,5% bzw. 22,2%), Fatigue vom Grad 1-2 (50,0% bzw. 11,1%), gastrointestinale Störungen vom Grad 1-2 (25,0% bzw. 33,3%) und Grad 1-2 Übelkeit (25,0% bzw. 33,3%) auf. Abgesehen von abnormalen Hämoglobinwerten bei einem Patienten in Gruppe F (11,1%) traten keine UE von besonderem Interesse vom Grad 3-4 auf.

In Gruppe B traten bei 88,9% der Patienten UE auf. Es konnten hier keine SUE oder Therapieabbrüche aufgrund UE beobachtet werden. Auch traten hier keine Anämien, abnormale Hämoglobinwerte, hämatologische Ereignisse oder Hautausschläge auf. Am häufigsten traten psychiatrische Ereignisse (33,3%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (55,6%) und Fatigue (44,4%) auf. Grad 3-4 Ereignisse traten unter den UE von besonderem Interesse nicht auf. Todesfälle traten in Studie AI444040 nicht auf.

Subgruppenanalysen wurden lediglich für Patienten mit HCV-Genotyp 2- bzw. 3-Infektion zusammen durchgeführt. Es zeigten sich generell konsistente Ergebnisse über die Subgruppen hinweg. Einzelne Unterschiede sind meist auf die unterschiedlichen Gruppengrößen zurückzuführen, die bei so geringer Patientenzahl in den einzelnen Gruppen auftreten können.

### **Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose mit HCV-Genotyp 3**

Für Patienten dieses Anwendungsgebiets lagen Daten aus einer randomisierten Studie (AI444040) vor. Dazu wird primär die Gruppe D als relevant betrachtet, zusätzlich werden auch die Gruppen B und F dargestellt, da alle Therapiesituationen zugelassen sind, für das Regime in Gruppe D jedoch erwartet wird, dass dies am häufigsten im klinischen Alltag eingesetzt wird. Folgende Therapiesituationen wurden in diesen Gruppen untersucht:

- Gruppe B: Therapie-naive HCV-Genotyp 2 und 3-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer; in diesen Gruppen wurde SOF 400 mg QD zunächst 7 Tage lang allein verabreicht, anschließend wurde zusätzlich DCV 60 mg QD gegeben
- Gruppe D: Therapie-naive HCV-Genotyp 2 und 3-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD
- Gruppen F: Therapie-naive HCV-Genotyp 2- und 3-infizierte Patienten mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer mit DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD/RBV

Zur Ergebnisdarstellung in der Zusammenfassung und Ableitung des Zusatznutzen werden HCV-Genotyp 3-Patienten separat betrachtet.

#### ***Dauerhaftes virologisches Ansprechen***

In Gruppe D erreichten jeweils alle (100%) HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten die SVR<sub>12</sub> und die SVR<sub>24</sub>.

In Gruppe B, in welcher die Patienten ein 7-tägiges SOF-Lead-in erhielten, beträgt die SVR<sub>12</sub> sowie die SVR<sub>24</sub> 71,4%. Und in Gruppe F, in welcher zusätzlich RBV gegeben wurde, beträgt die SVR<sub>12</sub> als auch die SVR<sub>24</sub> jeweils 100%.

Die 95%-Überlegenheits-Benchmark von 0,93 konnte hier unter den HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten aus Population BDF nicht erreicht werden. Hier gilt zu beachten, dass SVR-Raten unter 100% lediglich in der Gruppe B auftraten, in der die Patienten ein 7-tägiges SOF-Lead-in erhielten, was nicht der primär relevanten Gruppe entspricht.

Es besteht also in den Gruppen DCV/SOF mit oder ohne RBV jeweils ein 100%-iges Ansprechen, was die Wirksamkeit von DCV/SOF±RBV zeigt. Diese Gruppen liegen damit auch deutlich über dem Wert aus der Benchmarking Analyse.

Subgruppenanalysen wurden für Patienten mit HCV-Genotyp 2- bzw. 3-Infektion zusammen durchgeführt. Es zeigten sich generell konsistente Ergebnisse über die Subgruppen hinweg.

Einzelne Unterschiede sind meist auf die unterschiedlichen Gruppengrößen zurückzuführen, die bei geringer Patientenzahl in den einzelnen Gruppen auftreten können.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

In der Gruppe D traten bei 83,3% der HCV-Genotyp 3-Patienten UE auf. Es konnten hier keine SUE oder Therapieabbrüche aufgrund UE beobachtet werden. Auch traten keine Anämien, abnormale Hämoglobinwerte, hämatologische Ereignisse, Hautausschläge oder anorektale Störungen auf. Am häufigsten traten psychiatrische Ereignisse (33,3%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (50,0%), Fatigue (33,3%), gastrointestinale Störungen (33,3%) und Übelkeit (33,3%) auf. Grad 3-4 Ereignisse traten unter den UE von besonderem Interesse nicht auf.

Ein ähnliches Sicherheitsprofil kann in Gruppe B beobachtet werden. Insgesamt traten bei 57,1% der Patienten UE auf. Es konnten hier keine SUE oder Therapieabbrüche aufgrund UE beobachtet werden. Auch traten keine Anämien, abnormale Hämoglobinwerte, hämatologische Ereignisse, psychiatrische Ereignisse, gastrointestinale Ereignisse, Übelkeit oder kardiale Ereignisse auf. Häufigstes UE von besonderem Interesse waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (28,6%). Es traten keine UE von besonderem Interesse vom Grad 3-4 auf.

In Gruppe F traten bei 80,0% der Patienten UE auf. SUE und Therapieabbrüche traten nicht auf. Ebenso konnten keine Anämien, hämatologischen Ereignisse, Hautausschläge, anorektalen Störungen oder kardialen Ereignisse beobachtet werden. Häufigste UE von besonderem Interesse waren abnormale Hämoglobinwerte (40,0%), psychiatrische Ereignisse (40,0%), gastrointestinale Störungen (40,0%) und Übelkeit (40,0%). Es traten keine UE von besonderem Interesse vom Grad 3-4 auf. Todesfälle traten in Studie AI444040 nicht auf.

Insgesamt zeigt sich somit für HCV-Genotyp 3 Patienten ein mildes Sicherheitsprofil unter DCV/SOF, auch bei zusätzlicher Gabe von RBV.

Subgruppenanalysen wurden lediglich für Patienten mit HCV-Genotyp 2- bzw. 3-Infektion zusammen durchgeführt. Es zeigten sich generell konsistente Ergebnisse über die Subgruppen hinweg. Einzelne Unterschiede sind meist auf die unterschiedlichen Gruppengrößen zurückzuführen, die bei geringer Patientenzahl in den einzelnen Gruppen auftreten können.

## **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 4.3.1.3 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde das zu bewertende Arzneimittel in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie untersucht. Da DCV zur Behandlung mehrerer HCV-Genotypen zugelassen ist, ergaben sich mehrere Fragestellungen, für die jeweils Nachweise unterschiedlicher Evidenzstufe herangezogen wurden.

Als Wirksamkeitsparameter wurde jeweils die SVR betrachtet. Dies stellt einen objektiv messbaren und validen Endpunkt dar. Definiert als Erreichen einer nicht-nachweisbaren HCV-RNA (siehe Abschnitt 4.2.5.2) ist dieser mit Heilung gleichzusetzen und wird vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft.

Aufgrund des derzeitigen Forschungsstandes und der Zulassung neuer, hochpotenter HCV-Therapien mit stark verkürzten Behandlungsdauern, ist ein Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapien mit den älteren IFN-basierten HCV-Therapien mit der Beobachtung verschiedener Behandlungsdauern verbunden. Die kürzere Behandlungsdauer ist einer der großen Vorteile der DCV-basierten Behandlung gegenüber der bisherigen Standardtherapie, da die Patienten für eine deutlich kürzere Zeit den möglichen Nebenwirkungen der HCV-Therapie ausgesetzt sind. In Bezug auf die Erhebung der SVR-Rate sind unterschiedliche Behandlungsdauern nicht relevant, da diese unabhängig von der Behandlungsdauer standardisiert 12 oder 24 Wochen nach Behandlungsende erfasst wird.

Zur Beantwortung der Fragestellung in der Population der HCV-infizierten Patienten mit HCV-Genotyp 4 wurden zwei RCT identifiziert, die jeweils die Evidenzstufe Ib aufweisen. In den Studien AI444042 und AI444010 wurde eine Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV mit einer Placebo/PEG-IFNa/RBV-Behandlung verglichen. Beide Behandlungen wurden dabei zulassungskonform gegeben.

Da in Studie AI444010 lediglich die DCV-Patienten, die zu Woche 4 und 10 (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) ein Response aufwiesen, zulassungskonform behandelt wurden, konnte lediglich für die Responder aus Studie AI444042 eine Meta-Analyse durchgeführt werden. Diese wurde ergänzend zu den primär relevanten Ergebnissen der gesamten Population der Studie AI444042, unabhängig von einem Response, dargestellt. Aufgrund der auf Responder beschränkten Betrachtung in der DCV-Gruppe besteht ein hohes Verzerrungspotenzial für die Studie AI444010, gerade weil in der Placebo-Gruppe alle Patienten, unabhängig von einem Response zu Woche 4 und 10, betrachtet werden. Des Weiteren wurden in der hier aufgezeigten Zielpopulation nur sehr wenig Patienten eingeschlossen, deshalb wird die Studie AI444010 nur ergänzend dargestellt und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Die Endpunkte SVR und UE in Studie AI444042 wurden als niedrig verzerrt bewertet.

Da somit zur Beantwortung der Fragestellung primär die Studie AI444042 herangezogen wird, sind hier grundsätzlich Hinweise auf einen Zusatznutzen ableitbar.

Für Patienten mit HCV-Genotyp 1-, 2- oder 3-Infektion liegt eine randomisierte Studie der Evidenzstufe Ib vor. In dieser Studie AI444040 werden verschiedene Dosierungsschemata der Kombination aus DCV/SOF untersucht. Die zweckmäßige Vergleichstherapie in diesen

Anwendungsgebieten ist für Therapie-naive Patienten entweder eine duale Therapie (HCV-Genotyp 2 und 3) oder eine TVR- bzw. BOC-basierte Triple-Therapie (HCV-Genotyp 1). Eine direkt vergleichende Studie, in welcher ein IFN-haltiges Regime (zweckmäßige Vergleichstherapie) mit einem IFN-freien Regime (zu bewertendes Arzneimittel) verglichen wird, ist ethisch nicht vertretbar. Aus diesem Grund liegt für diese Patientenpopulationen keine Studie vor, die einen Vergleich gegen eine andere Therapieoption enthält.

Allerdings liegt in der vorliegenden Fragestellung eine Ausnahmekonstellation vor, wie sie der G-BA auch schon bei SOF festgestellt hat (G-BA, 2014):

„[...] unter Berücksichtigung der Verkürzung der Therapiedauer und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung von einarmigen Studien zu Sofosbuvir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen interferonhaltigen 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.“

Ausgehend hiervon sind somit grundsätzlich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ableitbar, auch wenn keine direkten oder adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt werden können.

Um dennoch Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchführen zu können, wurde zum einen ein MAIC mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und zum anderen eine Bayes-Benchmarking-Analyse durchgeführt, in welcher SVR-Raten unter einer neuen Therapie berechnet wurden, die nötig sind um 95%-Überlegenheit über eine duale Therapie oder die PI-basierte Triple-Therapie zeigen zu können.

Für den MAIC wurden im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR/PEG-IFNa/RBV zwei RCT eingeschlossen, welche der Evidenzstufe Ib entsprechen. Dazu wurden jeweils die zulassungskonformen Gruppen der TVR-Studien gepoolt und mit der gepoolten Population ACEGH der Studie AI444040 verglichen. Als Sensitivitätsanalyse wurde ein Vergleich der Gruppe G mit der gepoolten TVR-Population durchgeführt.

Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BOC/PEG-IFNa/RBV wurde eine RCT eingeschlossen, welche der Evidenzstufe Ib entspricht. Dazu wurde die zulassungskonforme Population aus dieser Studie mit der gepoolten Population ACEGH der Studie AI444040 verglichen. Als Sensitivitätsanalyse wurde ein Vergleich der Gruppe G mit der BOC-Population durchgeführt.

Um der Qualität eines üblichen adjustierten indirekten Vergleichs möglichst nahe zu kommen, wurde für die als relevant eingeschätzten Baseline-Charakteristika adjustiert. Dazu war es nötig mit der gepoolten Population aus Studie AI444040 zu rechnen, da in Gruppe G zu wenig Patienten enthalten sind, um alle Variablen einzuschließen. Bei dem Vergleich mit

Gruppe G wurden somit nur die Variablen eingeschlossen, die den größten Einfluss auf den Therapieeffekt haben.

Es wurde außerdem eine Bayes-Benchmarking-Analyse durchgeführt. In dieser wurden 57 Publikationen<sup>19</sup> eingeschlossen, wobei der deutliche Großteil RCT war, die der Evidenzstufe Ib zuzuordnen sind. Es wurde eine Schwelle berechnet, welche die SVR<sub>24</sub> einer hypothetischen Studie mindestens erreichen muss, damit 95%-ige Überlegenheit über die duale Therapie oder die Triple-Therapie gezeigt werden kann.

Im Falle der MAIC- und Bayes-Benchmarking-Analyse wurden teilweise nicht alle oder lediglich eine Gruppe der Studie zur Analyse herangezogen. Generell kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Aussagesicherheit der Endpunkte der einzelnen Studien bei einem solchen Vorgehen vollständig erhalten bleibt. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der jeweils kompletten Analyse anhand der Vorgaben im Rahmen der Nutzenbewertung ist hier nicht möglich. Die SVR stellt jedoch einen validierten und objektiven Parameter dar, der in allen Studien mittels standardisierter Methoden erhoben und bewertet wurde. Es kann somit davon ausgegangen werden dass, v.a. unter Berücksichtigung einer solchen Vielzahl an Evidenz, die basierend auf diesen Studien berechnete Benchmark, sowie der Vergleich mittels MAIC-Methode aussagesichere Ergebnisse liefert. Dazu wurden jeweils geeignete statistische Modelle verwendet.

Auch bei der MAIC-Analyse zu UE wurden teilweise nicht alle oder lediglich eine Gruppe aus manchen Studien zur Analyse herangezogen. Generell kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Aussagesicherheit der Endpunkte der einzelnen Studien bei einem solchen Vorgehen vollständig erhalten bleibt. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der jeweils kompletten Analyse anhand der Vorgaben im Rahmen der Nutzenbewertung ist hier jedoch nicht möglich.

Zwar wurden hier zwischen DCV/SOF±RBV und TVR bzw. BOC in Kombination mit PEG-IFNa/RBV unterschiedliche Behandlungsdauern untersucht, allerdings ist nicht zu erwarten, dass daraus eine hohe Verzerrung resultiert, da UE im Rahmen klinischer Studien vor allem zu Beginn der Behandlung mit einer neuen Therapie gehäuft auftreten. Dies zeigt auch die Untersuchung der UE unter PEG-IFNa/RBV in HCV-Genotyp 4-inifizierten Patienten, bei denen kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich des Auftretens von UE zwischen einer 24- und 48-wöchigen Beobachtungsdauer besteht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Da geeignete statistische Modelle für den Vergleich verwendet wurden, in welchen nach den Baseline Variablen adjustiert wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse des MAIC aussagesicher sind.

---

<sup>19</sup> Zwar wurden durch die Literaturrecherche im Bayes-Benchmarking Bericht 57 Studien identifiziert und eingeschlossen, die Analyse wurde jedoch mit 56 Studien durchgeführt, da in einer der Publikationen keine Ergebnisse zur SVR<sub>24</sub> dargestellt wurden.

Sollten sich zusätzlich zu den Ergebnissen aus der randomisierten Studie, für die grundsätzlich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ableitbar sind, positive Ergebnisse in den weiteren Analysen (MAIC und Bayes-Benchmarking-Analyse) zeigen, wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen entsprechend auf einen Hinweis hochgestuft.

Für vorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion liegen Daten aus einer randomisierten Studie vor. Da für diese Patientenpopulation aufgrund fehlender Daten bisher keine Therapieempfehlung gegeben werden kann, wird hier "abwartendes Beobachten" als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. In dieser Situation sind unkontrollierte Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit als hoch aussagekräftig zu bewerten, da eine Spontanheilung im natürlichen Krankheitsverlauf so gut wie ausgeschlossen ist (Santantonio et al., 2003).

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3 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.*

Laut G-BA ist das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der folgenden Kriterien einzustufen:

- Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen nach § 4 Absatz 13 Arzneimittelgesetz (AMG) und 4. Kapitel § 23 Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
- ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen
- ein geringer Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen

Wie in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2.3 gezeigt, kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse und demnach auch von der Übertragbarkeit der Aussagen zum Zusatznutzen auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

### **Behandlung der HCV-Genotyp 1-Infektion**

Die hier betrachtete Patientenpopulation schließt erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion ein. Dabei werden die folgenden Patientengruppen betrachtet:

- Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose
- Therapie-naive Patienten mit Zirrhose
- Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose
- Vorbehandelte Patienten mit Zirrhose

Lange galt die duale Therapie mit PEG-IFNa/RBV als Standardtherapie der chronischen HCV-Infektion aller HCV-Genotypen. Diese unspezifisch wirkende Therapie wurde für Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion durch die Zulassung der DAA BOC und TVR in Kombination mit PEG-IFNa und RBV im Jahr 2011 zu einer Triple-Therapie ergänzt. Seit dem Jahr 2014 stehen mit SOF und SMV weitere Therapieoptionen für die HCV-Genotyp 1-Infektion zur Verfügung. IFN-freie Therapien mit SOF in Kombination mit SMV und/oder RBV sind nur bei Patienten zugelassen, die auf eine Lebertransplantation warten oder eine IFN-Unverträglichkeit aufweisen. Trotz der Zulassung von BOC, TVR, SOF und SMV sind nach wie vor einige Patientengruppen mit den vorhandenen Therapieoptionen nicht, oder

nicht ausreichend effektiv, behandelbar. Bei BOC und TVR wird seit Verfügbarkeit von SOF und SMV aufgrund der schlechten Verträglichkeit vom Einsatz abgeraten. Zudem sind die Basis der meisten zugelassenen Therapieoptionen mit PEG-IFNa und RBV Medikamente, welche mit hohen Nebenwirkungsraten und einer damit einhergehenden erhöhten Inzidenz von Therapieabbrüchen assoziiert sind.

### **Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von DCV für die Behandlung von Therapie-naiven Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion ohne Zirrhose wurde eine randomisierte Studie eingeschlossen (AI444040). Zusätzlich zu den Ergebnissen aus dieser Studie wurde ein MAIC sowie eine Bayes-Benchmarking-Analyse durchgeführt. Alle in Studie AI444040 untersuchten Therapiesituationen für HCV-Genotyp 1-infizierte Therapie-naive Patienten sind zugelassen. Da jedoch erwartet wird, dass das Regime in der Gruppe G (DCV/SOF für 12 Wochen) im klinischen Alltag am häufigsten eingesetzt wird, wird dies als die primär relevante Gruppe betrachtet, alle weiteren Gruppen werden zusätzlich unterstützend dargestellt.

### **Morbidität**

Hinsichtlich des dauerhaften virologischen Ansprechens, der SVR, zeigten sich über alle Therapiesituationen der Studie AI444040 konsistent positive Ergebnisse für die Therapie mit DCV in Kombination mit SOF mit oder ohne RBV. In Gruppe G erreichten 100% der Patienten eine SVR<sub>12</sub> und 95,1% der Patienten eine SVR<sub>24</sub>. Auch in den anderen Gruppen betrug die SVR<sub>12</sub> bzw. SVR<sub>24</sub>-Rate in den meisten Fällen 100%.

Die MAIC-Analyse ergab hinsichtlich der SVR<sub>24</sub> statistisch signifikante Vorteile einer 12-wöchigen Behandlung mit DCV/SOF (Gruppe G) gegenüber einer PI-basierten Triple-Therapie mit TVR oder BOC:

- Differenz der SVR-Raten [95%-KI]:
  - TVR: 0,27 [0,24; 0,30], p=0,001
  - BOC: 0,33 [0,29; 0,38], p<0,001
- OR [95%-KI]:
  - TVR: 14,44 [1,97; 105,67], p=0,0086
  - BOC: 41,77 [2,55; 684,95], p=0,0089
- RR [95%-KI]:
  - TVR: 1,34 [1,25; 1,42], p<0,0001
  - BOC: 1,49 [1,37; 1,61], p<0,0001

Auch in der Analyse der Ergebnisse der gepoolten Populationen verschiedener Therapieregime mit DCV/SOF±RBV (Population ACEGH) zeigten sich im Vergleich zu einer TVR- und BOC-basierten Triple-Therapie statistisch signifikante Vorteile der DCV-basierten Therapie:

- Differenz [95%-KI]:
  - TVR: 0,19 [0,09; 0,28],  $p < 0,001$
  - BOC: 0,32 [0,27; 0,38],  $p < 0,001$
- OR [95%-KI]:
  - TVR: 3,77 [1,99; 7,12],  $p < 0,0001$
  - BOC: 31,13 [7,57; 128,10],  $p < 0,0001$
- RR [95%-KI]:
  - TVR: 1,25 [1,17; 1,34],  $p < 0,0001$
  - BOC: 1,48 [1,37; 1,60],  $p < 0,0001$

Auch die Bayes-Benchmarking-Analyse ergab eine 95%-Überlegenheit von DCV/SOF±RBV gegenüber allen potenziellen zweckmäßigen Vergleichstherapien. Bei HCV-Genotyp 1a- als auch 1b-infizierten Patienten in Studie AI444040 lagen die SVR<sub>24</sub>-Raten deutlich über den entsprechenden berechneten Benchmarks für Therapie-naive Patienten mit HCV-Genotyp 1a- bzw. 1b-Infektion. Dies gilt sowohl für die SVR-Benchmark der nach einer Behandlung mit TVR oder BOC jeweils in Kombination mit PEG-IFNa/RBV berechnet wurde, als auch für die SVR-Benchmark aus der Analyse der dualen Therapie mit PEG-IFNa/RBV.

#### *Fazit und Ableitung des Zusatznutzens*

Aufgrund der sehr hohen Heilungsraten in Studie AI444040, der statistisch signifikanten Vorteile gegenüber TVR bzw. BOC in Kombination mit PEG-IFNa/RBV im MAIC und der durch die Bayes-Benchmarking-Analyse gezeigten Überlegenheit von DCV/SOF gegenüber allen bisherigen Therapieoptionen (duale Therapie und PI-basierte Triple-Therapie) kann hier ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Das Erreichen einer SVR ist mit einem signifikant reduzierten Risiko für eine Progression der Erkrankung, Entwicklung einer Leberdekomensation und eines HCC verbunden (Singal et al., 2010a; Pearlman und Traub, 2011; Maruoka et al., 2012; Aleman et al., 2013; Manns et al., 2013; Singal et al., 2013; Lee und Friedman, 2014). Es wurde zudem gezeigt, dass das Erreichen einer SVR nach antiviraler Therapie mit einer verminderten Fatigue und einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert ist. Darüber hinaus ist das Erreichen einer SVR mit der Reduktion der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und den damit verbundenen Kosten nach einer antiviralen Therapie assoziiert (Innes et al., 2011; Manos et al., 2013). Auch das Risiko das Virus auf andere Personen zu übertragen wird durch das Erreichen einer dauerhaften Virusfreiheit verhindert (Pearlman und Traub, 2011; Koh et al., 2013), wodurch die Zahl der Neuinfektionen gesenkt werden kann. Eine Vielzahl an Studien zeigt, dass das Erreichen einer SVR mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität assoziiert ist (Backus et al., 2011; Maruoka et al., 2012; van der Meer et al., 2012; Singal et al., 2013). In diesen Studien, mit Nachbeobachtungszeiten von bis zu 15 Jahren, war in Patienten, die nach antiviraler Therapie eine SVR erreichten, die

Mortalitätsrate signifikant reduziert im Vergleich zu Patienten ohne SVR (Backus et al., 2011; Maruoka et al., 2012; van der Meer et al., 2012; Singal et al., 2013).

Das Erreichen einer SVR kann demnach mit der Ausheilung der HCV-Infektion gleichgesetzt werden, da diese mit einer verminderten Mortalität und Morbidität, sowie einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden ist. Auch der G-BA setzt die SVR mit Heilung gleich (G-BA, 2012a; G-BA, 2012b).

Durch die Kombinationstherapie mit SOF und DCV wird eine Heilung nahezu aller behandelten Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion ohne Zirrhose erreicht.

Die Ergebnisse entsprechen einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Es wird somit hinsichtlich der Wirksamkeit, gemessen anhand der SVR, ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Bei der Behandlung mit DCV/SOF konnte in Studie AI444040 ein gutes Sicherheitsprofil beobachtet werden. In Gruppe G traten keine Todesfälle auf und es brach keiner der Patienten die Therapie aufgrund von UE ab. Anämien, hämatologische Ereignisse oder anorektale Störungen wurden nicht beobachtet. Kardiale Ereignisse, Hautausschläge und abnormale Hämoglobinwerte wurden von jeweils maximal zwei Patienten berichtet. Alle UE waren von mildem Ausmaß (Grad 1-2). In allen anderen Gruppen wurde ein ähnliches Nebenwirkungsprofil beobachtet. Todesfälle und hämatologische Ereignisse wurden in keiner der Gruppen beobachtet. Nur in jeweils einem Patienten wurde die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen und trat ein Grad 3-4 UE auf. Alle anderen UE waren von mild (Grad 1-2).

Die MAIC-Analyse zeigt statistisch signifikante Vorteile der Therapie mit DCV/SOF hinsichtlich der UE gegenüber der Behandlung mit TVR/PEG-IFNa/RBV. Die Unterschiede zwischen den Behandlungen waren besonders deutlich im Auftreten von Anämien, Hautausschlägen und Fatigue zu beobachten. Zudem traten, anhand der Differenz, mit der DCV-basierten Behandlung statistisch signifikant weniger Therapieabbrüche aufgrund UE auf als unter der Therapie mit TVR/PEG-IFNa/RBV. Diese Ergebnisse zeigten sich auch in der Analyse der Ergebnisse der gepoolten Population verschiedener Therapieregime mit DCV/SOF±RBV (Population ACEGH). Zudem wurden hier auch statistisch signifikante Vorteile der DCV-basierten Therapie im Auftreten von Schlaflosigkeit, Übelkeit und Diarrhö gezeigt.

Im Vergleich zur BOC-basierten Triple-Therapie zeigt der MAIC statistisch signifikante Vorteile der DCV/SOF-Therapie hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund von UE (anhand der Differenz) und Anämien. Diese Ergebnisse zeigten sich auch in der Analyse der Ergebnisse der gepoolten Populationen verschiedener Therapieregime mit DCV/SOF±RBV (Population ACEGH). Zudem waren in dieser Gruppe auch statistisch signifikante Vorteile der DCV-basierten Therapie im Auftreten von Fatigue, Übelkeit und Schlaflosigkeit zu beobachten.

*Fazit und Ableitung des Zusatznutzens*

Unter Berücksichtigung des moderaten Nebenwirkungsprofils in Studie AI444040 und der statistisch signifikanten Vorteile gegenüber TVR bzw. BOC in Kombination mit PEG-IFNa/RBV im MAIC kann hier ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Erkrankungen der Haut sind sehr häufige Nebenwirkungen einer PI-basierten Therapie (FI BOC/TVR). Hautausschläge sind für die Patienten unangenehme Begleiterscheinungen der HCV-Therapie, die in den meisten Fällen therapiebedürftig sind und einen negativen Einfluss auf die Therapie-Adhärenz und dadurch den Therapieerfolg haben können. Auch unter der Therapie mit PEG-IFNa und/oder RBV werden in bis zu 25% der Patienten Hautreaktionen beobachtet (Hinrichsen, 2011). Eine weitere häufige Begleiterkrankung einer chronischen HCV-Infektion stellt Fatigue dar, welche vor allem durch die Therapie mit PEG-IFNa verstärkt werden kann. Fatigue ist zudem eine Nebenwirkung der Therapie mit PEG-IFNa. Etwa 30 bis 60% der Patienten leiden unter Fatigue während der Therapie der chronischen HCV-Infektion mit PEG-IFNa (Schäfer, 2006). Die Behandlung mit RBV verursacht oftmals das Auftreten von Anämien, was wiederum zu Müdigkeit der Patienten führen kann. Alle hier genannten Nebenwirkungen können einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität, Arbeitsproduktivität und Therapie-Adhärenz haben, wodurch der Therapieerfolg gefährdet werden kann (Jacobson et al., 2012). Die zweckmäßige Vergleichstherapie BOC und TVR erfordert den kombinierten Einsatz mit PEG-IFNa und RBV. Beide Medikamente sind mit signifikanten Nebenwirkungen verbunden, zudem schließt ein Vielzahl von Kontraindikationen und Wechselwirkungen Patienten von der Chance auf Heilung aus. Darüber hinaus ist die PEG-IFN und RBV basierte Therapie ist mit einer hohen Rate an Arbeitsunfähigkeit assoziiert (Reiser et al., 2007).

Neben der Bewältigung des breiten und schwerwiegenden Nebenwirkungsspektrums stellt die Umsetzung der Medikationseinnahme für Patienten eine Herausforderung dar und gefährdet die Therapie-Adhärenz. Das Nicht-Einhalten des Therapieschemas ist mit verminderten SVR-Raten und damit mit einer verminderten Chance auf Heilung verbunden. Durch die Behandlung mit DCV/SOF werden die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie einhergehenden üblichen unangenehmen und stigmatisierenden Nebenwirkungen vermieden.

Für die Behandlung von HCV-Genotyp 1-infizierten Patienten mit einer PI-basierten Triple-Therapie wird eine Behandlungsdauer von 48 Wochen empfohlen. Eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 28 bzw. 24 Wochen kann bei Patienten, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen, erwogen werden. Aufgrund des ausgeprägten und schwerwiegenden Nebenwirkungsspektrums einer IFN-basierten Therapie kann durch die deutlich verkürzte Therapiedauer einer DCV-basierten, IFN-freien Therapie eine weitgehende Vermeidung von Nebenwirkungen erzielt werden. Unter Berücksichtigung des guten Nebenwirkungsprofils in Studie AI444040 und der statistisch signifikanten Vorteile gegenüber TVR bzw. BOC in Kombination mit PEG-IFNa/RBV im MAIC wird somit hinsichtlich der Sicherheit, gemessen anhand der Nebenwirkungen, ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

### ***Fazit und Ableitung des Zusatznutzens für Therapie-naive HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten ohne Zirrhose***

In der Gesamtschau der betrachteten Endpunkte ergibt sich für die Gruppe der Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose mit HCV-Genotyp-1-Infektion ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

### **Therapie-naive Patienten mit Zirrhose**

HCV-infizierte Patienten mit Zirrhose stellen die Patientengruppe dar, die eine antivirale Behandlung am dringendsten benötigen. Für diese Patienten besteht ein dringender bisher nicht adressierter medizinischer Bedarf für neue Therapieregime. Für die DCV-basierte Behandlung Therapie-naiver HCV-Genotyp 1-infizierter Patienten mit Zirrhose wurde bereits im Rahmen der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt, weshalb der medizinische Nutzen dieser Therapie als belegt gilt. In einer Studie mit DCV in Kombination mit dem NS3A PI Asunaprevir wurden in Patienten mit HCV-Genotyp 1b-Infektion und kompensierter Zirrhose bei guter Verträglichkeit hohe SVR-Raten erreicht. Weitere Daten zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose mit DCV/SOF werden derzeit in einer Phase-III-Studie erhoben, Ergebnisse werden Ende des Jahres erwartet.

Da für Therapie-naive Patienten mit Zirrhose und einer chronischen HCV-Genotyp 1-Infektion keine Daten vorliegen, wird für diese Teilpopulation **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

### **Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von DCV für die Behandlung von PI-vorbehandelten Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion ohne Zirrhose wurde eine randomisierte Studie eingeschlossen (AI444040). Es wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie mit PI-vorbehandelten Patienten direkt auf Patienten, die auf eine duale Therapie mit PEG-IFNa/RBV nicht angesprochen haben, übertragbar sind.

Alle in Studie AI444040 untersuchten Therapiesituationen für HCV-Genotyp 1-infizierte vorbehandelte Patienten sind zugelassen. Da jedoch erwartet wird, dass das Regime in der Gruppe I (DCV/SOF für 24 Wochen) im klinischen Alltag am häufigsten eingesetzt wird, wird dies als die primär relevante Gruppe betrachtet, Gruppe J wird zusätzlich unterstützend dargestellt.

### ***Morbidität***

Für Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion, die auf eine vorangegangene PI-basierte Therapie nicht angesprochen haben, standen bisher keine weiteren Therapien zur Verfügung. Im Falle eines Versagens der Triple-Therapie kommt es in den meisten Fällen zu einer Selektion von Resistenz-assoziierten Virus-Varianten gegen NS3A/4A PI (Macartney et al.,

2014). Aufgrund der Überlappung der Resistenzprofile von TVR und BOC ist ein Wechsel der beiden Substanzen bei einem Therapieversagen nicht sinnvoll (Sarrazin et al., 2010). Zudem ist das Nicht-Ansprechen auf eine vorangegangene BOC- oder TVR-basierte Triple-Therapie mit einer niedrigen IFN-Sensitivität assoziiert, wodurch IFN-freie Kombinationstherapien die einzige Möglichkeit für eine effektive Behandlung darstellen. Die einzige Möglichkeit für diese Patienten war daher bislang das Abwarten auf neue Therapieoptionen.

Durch die 24-wöchige Behandlung mit DCV/SOF (Gruppe I) wurde bei allen (100%) Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion, die auf eine vorangegangene PI-basierte Therapie nicht angesprochen haben, eine SVR sowohl 12 als auch 24 Wochen nach Therapieende erreicht. Auch in Gruppe J, in der zusätzlich RBV gegeben wurde, besteht zu Woche 24 des Follow-up ein 100%-iges Ansprechen. Ein Patient wurde zu Woche 12 des Follow-up aufgrund eines fehlenden Wertes als Nonresponder gewertet. Es zeigte sich hier somit für alle Patienten, unabhängig von dem Grund des Versagens auf die vorherige Therapie und unabhängig von einer zusätzlichen Gabe von RBV, ein dauerhaftes virologisches Ansprechen zu Woche 24 des Follow-up.

Die Alternative zur Behandlung mit DCV/SOF liegt demnach im natürlichen Verlauf der Erkrankung (Wedemeyer et al., 2004). Die Entscheidung des Arztes mit der dualen oder der PI-basierten Triple-Therapie zu behandeln wird anhand von Prognosefaktoren für einen Therapieerfolg getroffen. Bei Patienten, die bereits eine PI-basierte Therapie erhalten haben, lagen daher in der Regel zu Behandlungsbeginn keine günstigen Prognosefaktoren für ein Ansprechen auf eine duale Therapie vor. Patienten, die auf eine PI-basierte Therapie versagt haben, befinden sich demnach in den meisten Fällen bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Eine der Spätfolgen der chronischen HCV-Infektion ist die Zirrhose, die bei 20% der Patienten auftritt (World Health Organization, 2002). Von diesen Patienten mit einer Zirrhose entwickeln jährlich etwa 3-6% eine Leberdekomensation und etwa 1-4% entwickeln HCC. Weltweit werden 25% aller HCC-Fälle mit HCV in Verbindung gebracht (Montalto et al., 2002). In Abwesenheit einer antiviralen Therapie sterben etwa 70-90% der Patienten mit einer HCV-bedingten Leberzirrhose aufgrund von Leberkomplikationen, wie HCC oder Leberversagen (Toshikuni et al., 2014).

Die Therapie mit DCV/SOF deckt daher den dringenden therapeutischen Bedarf an Behandlungsoptionen für PI-Therapieversager.

#### *Fazit und Ableitung des Zusatznutzens*

Hinsichtlich der Wirksamkeit, gemessen anhand der SVR, wird daher ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

#### *Unerwünschte Ereignisse*

In PI-vorbehandelten Patienten in Studie AI444040 traten unabhängig vom Zusatz von RBV zur DCV/SOF-Therapie keine Todesfälle, hämatologische Ereignisse, kardiale Ereignisse oder Therapieabbrüche aufgrund UE auf. Die Häufigkeit des Auftretens von Hautausschlägen, psychiatrischen Ereignissen und Anämien unter der Therapie mit DCV/SOF lag jeweils unter

20%. Alle diese Ereignisse waren mild (Grad 1-2) und es traten keine schweren UE (Grad 3-4) auf. Allgemein zeigten sich unter zusätzlicher Gabe von RBV mehr UE als unter Behandlung mit DCV/SOF allein.

Im Vergleich zu den Symptomen, die bei Patienten ohne Zirrhose bei einer unbehandelten chronischen HCV-Infektion auftreten können, erscheint das hier beschriebene Sicherheitsprofil der DCV/SOF Therapie moderat. Die chronische Infektion äußert sich meist durch uncharakteristische Beschwerden, wie Müdigkeit, unspezifischen Oberbauchbeschwerden, Leistungsabfall und zum Teil auch durch Juckreiz und Gelenkbeschwerden (Lauer und Walker, 2001; Robert Koch-Institut (RKI), 2013). Oftmals sind dies die einzigen Symptome einer chronischen HCV-Infektion (Mauss et al., 2013). Allerdings treten in etwa 30-40% der Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion extrahepatische Manifestationen auf. Zu diesen gehören hämatologische Manifestationen, autoimmune Erkrankungen, Nierenerkrankungen, dermatologische Erkrankungen sowie Diabetes mellitus (Zignego et al., 2007). Neben diesen im Frühstadium der Erkrankung meist uncharakteristischen Symptomen der Erkrankung kann es jedoch in einem signifikanten Anteil der Patienten mit chronischer HCV-Infektion zur Entwicklung einer Zirrhose kommen, welche wiederum zur Leberdekomensation oder HCC fortschreiten kann.

In Anbetracht der therapeutischen Wirksamkeit der DCV/SOF-Therapie sind die hier auftretenden Nebenwirkungen im Vergleich zu den Symptomen der Erkrankung und dem Risiko eines Fortschreitens der Erkrankung zur Zirrhose in jedem Fall als akzeptabel einzustufen.

#### *Fazit und Ableitung des Zusatznutzens*

Für den Vergleich zwischen der DCV-basierten Therapie und dem abwartenden Beobachten wird für die UE ein **Anhaltspunkt auf keinen größeren Schaden** abgeleitet.

#### *Fazit und Ableitung des Zusatznutzens für vorbehandelte HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten ohne Zirrhose*

In der Gesamtschau der betrachteten Endpunkte ergibt sich für die Gruppe der PI-vorbehandelten Patienten ohne Zirrhose mit HCV-Genotyp-1-Infektion ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Patienten die auf eine vorangegangene duale Therapie mit PEG-IFNa/RBV nicht angesprochen haben, haben die Möglichkeit einer Re-Therapie mit einem PI-basierten Regime. Die Art des Versagens nach Vorbehandlung mit PEG-IFNa/RBV stellt den entscheidenden Faktor für die Effektivität der Triple-Re-Therapie dar. Für alle bisher zugelassenen Therapieoptionen für vorbehandelte Patienten, inklusive der PI-basierten Triple-Therapie, liegen die SVR-Raten deutlich unter 100% (Janssen-Cilag GmbH, 2013b; Janssen-Cilag GmbH, 2014; MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014a). Für die DCV-basierte Behandlung von Patienten, die auf eine vorangegangene duale Therapie mit PEG-IFNa/RBV nicht angesprochen haben, liegen keine Daten vor. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie mit PI-vorbehandelten Patienten direkt auf Patienten, die auf eine duale Therapie mit PEG-IFNa/RBV nicht angesprochen haben, übertragbar sind.

Die hier gezeigten Heilungsraten von 100% sind deutlich höher als die aller potentiellen zweckmäßigen Vergleichstherapien, inklusive die der PI-basierten Triple-Therapie. Die EMA kommt in der Bewertung dieser Daten ebenfalls zum Schluss, dass die Wirksamkeit der Therapie auch außerhalb von einfach behandelbaren Patientengruppen zu erwarten ist (European Medicines Agency (EMA), 2014). Demnach wird für Patienten, die auf eine vorangegangene duale Therapie mit PEG-IFNa/RBV nicht angesprochen haben, ähnlich wie für PI-vorbehandelte Patienten ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

### **Vorbehandelte Patienten mit Zirrhose**

Für die DCV-basierte Therapie vorbehandelter HCV-Genotyp 1-infizierter Patienten mit Zirrhose wurde bereits im Rahmen der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt, weshalb der medizinische Nutzen dieser Therapie als belegt gilt. Die EMA betont, dass DCV in einem Interferon-freien Therapieregime mit dem NS3A PI Asunaprevir in Studie AI447026 bei Patienten mit HCV-Genotyp 1b Infektion bei guter Verträglichkeit hohe SVR-Raten bei vorbehandelten Patienten mit kompensierter Zirrhose erreicht hat (EMA D150).

In einer derzeit laufenden Phase-III-Studie Studie mit DCV in Kombination SOF und RBV wurden HCV-Genotyp 1 bis 6-infizierte Therapie-naive und vorbehandelte Patienten mit dekomensierter Zirrhose eingeschlossen. Daten dieser Studie stehen Ende des Jahres zur Verfügung.

### **HCV-Genotyp 2-Infektion**

Die hier betrachtete Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 2-Infektion. Dabei werden Therapie-naive Patienten mit bzw. ohne Zirrhose betrachtet.

Lange galt die duale Therapie mit PEG-IFNa/RBV als Standardtherapie der chronischen HCV-Infektion für alle HCV-Genotypen. Seit dem Jahr 2014 steht die SOF-basierte Therapie für die Behandlung der HCV-Genotyp 2-Infektion zur Verfügung. Trotz der erhöhten SVR-Raten durch die SOF-basierte Therapie, ist diese für Patienten mit Kontraindikationen gegen RBV nicht geeignet. HCV-Genotyp 2-infizierten Patienten steht mit der Zulassung der Therapie mit DCV/SOF eine Therapieoption zur Verfügung, die zudem auch ohne RBV einsetzbar ist.

### **Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von DCV für die Behandlung von Therapie-naiven Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 2-Infektion ohne Zirrhose wurde eine randomisierte Studie eingeschlossen (AI444040). Zusätzlich zu den Ergebnissen aus dieser Studie wurde eine Bayes-Benchmarking-Analyse durchgeführt. Alle in Studie AI444040 untersuchten Therapiesituationen für HCV-Genotyp 2-infizierte Therapie-naive Patienten sind zugelassen. Da jedoch erwartet wird, dass die Regime in den Gruppen D und F (DCV/SOF±RBV für

24 Wochen) im klinischen Alltag am häufigsten eingesetzt werden, wird dies als die primär relevante Gruppe betrachtet, Gruppe B wird zusätzlich unterstützend dargestellt.

### ***Morbidität***

In Gruppe D erreichten 87,5% der HCV-GT 2-infizierten Patienten eine SVR<sub>12</sub> und 100% erreichten eine SVR<sub>24</sub>. In Gruppe F lag die SVR<sub>12</sub>- bzw. SVR<sub>24</sub>-Rate bei 77,8% bzw. 88,9%. In Gruppe B wurde von allen (100%) Patienten sowohl die SVR<sub>12</sub> als auch die SVR<sub>24</sub> erreicht. In der gepoolten Gruppe aller Behandlungsregime (Gruppe BDF) erreichten 88,5% der HCV-Genotyp-2-Patienten die SVR<sub>12</sub> und 96,2% die SVR<sub>24</sub>. Die Bayes-Benchmarking-Analyse ergab eine 95%-Überlegenheit von DCV/SOF±RBV gegenüber der dualen Therapie mit PEG-IFNa/RBV. Für Therapie-naive Patienten mit HCV-Genotyp 2 beträgt die berechnete SVR<sub>24</sub>-Benchmark bei der dualen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie 0,94 für eine Studie mit 25 Patienten. Eine Behandlung mit DCV/SOF±RBV zeigt sich bei HCV-Genotyp 2-infizierten Patienten aus der Population BDF mit einer SVR<sub>24</sub> von 96,2% einer Behandlung mit der dualen Therapie überlegen.

### ***Fazit und Ableitung des Zusatznutzens***

In der Zusammenschau der Ergebnisse wird hinsichtlich der Wirksamkeit, gemessen anhand der SVR, ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Unter einer Behandlung mit DCV/SOF zeigte sich in Studie AI444040 ein gutes Sicherheitsprofil. In Gruppe D traten keine Todesfälle auf und es brach keiner der Patienten die Therapie aufgrund von UE ab. Keiner der Patienten berichtete Anämien, abnormale Hämoglobinwerte, hämatologische Ereignisse, Hautausschläge oder anorektale Störungen. Kardiale und psychiatrische Ereignisse traten in nur jeweils einem Patienten auf. Alle UE waren von mildem Ausmaß (Grad 1-2). In Gruppe F gab es einen Therapieabbruch aufgrund UE, ein Patient berichtete Anämien vom Grad 1-2 und es traten bei einem Patienten abnormale Hämoglobinwerte vom Grad 3-4 auf. Ansonsten zeigt sich ein sehr ähnliches Sicherheitsprofil wie in Gruppe D. Und auch in Gruppe B zeigt sich ein ähnliches Nebenwirkungsprofil. Todesfälle, hämatologische Ereignisse, Hautausschläge und anorektale Störungen wurden in keiner der Gruppen beobachtet. Alle anderen UE waren von mild (Grad 1-2).

Eine Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PEG-IFNa/RBV) geht mit einer Vielzahl an schwerwiegenden Nebenwirkungen einher, die die Lebensqualität der Patienten einschränken und einen negativen Einfluss auf die Arbeitsproduktivität und Therapie-Adhärenz haben, wodurch der Therapieerfolg gefährdet werden kann. Unter der Therapie mit PEG-IFNa und/oder RBV werden bei bis zu 25% der Patienten Hautreaktionen beobachtet (Hinrichsen, 2011), welche für die Patienten unangenehme Begleiterscheinungen der HCV-Therapie darstellen. In den meisten Fällen sind diese therapiebedürftig und können einen negativen Einfluss auf die Therapie-Adhärenz und dadurch den Therapieerfolg haben. Unter Therapie mit DCV/SOF wurde in der hier präsentierten Studie kein Patient mit Hautausschlag beobachtet.

Fatigue ist eine weitere häufige Nebenwirkung der Therapie mit PEG-IFNa. Etwa 30 bis 60% der Patienten leiden während der Therapie der chronischen HCV-Infektion unter Fatigue (Schäfer, 2006). Während der Therapie mit DCV/SOF lag die Fatigue-Rate bei etwa 35%, jedoch wurden alle diese Ereignisse als mild dokumentiert.

Eine der häufigsten Nebenwirkungen, die auf die Behandlung mit RBV zurückzuführen ist, ist hämolytische Anämie, von der etwa ein Drittel der behandelten Patienten betroffen ist (Gish, 2006; Gonzalez-Moreno und Payeras-Cifre, 2013) Bei etwa 20-25% der Patienten muss aufgrund der Anämie die Dosis von RBV reduziert werden (Poniachik J., 2006; Krishnan und Dixit, 2011). In der hier dargestellten Studie berichtete keiner der Patienten unter der Therapie mit DCV/SOF eine Anämie. Während der Therapie mit DCV/SOF+RBV (Gruppe F), wurde für einen Patienten eine Anämie berichtet, die jedoch mild war.

Eine nicht zu unterschätzende Anzahl an Patienten verzichtet auf eigenen Wunsch auf eine IFN-basierte Therapie. Als Gründe werden hier Angst vor Nebenwirkungen und Probleme mit der Familie und Arbeit genannt (Niederau et al., 2012). Durch die DCV-basierte Therapie steht Patienten mit HCV-Genotyp 2-Infektion eine wirksame und mit wenigen Nebenwirkungen verbundene Therapie zur Verfügung, die zudem IFN-frei ist.

#### *Fazit und Ableitung des Zusatznutzens*

Für die IFN-freie, DCV-basierte Therapie wird für die UE ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

#### *Fazit und Ableitung des Zusatznutzens für Therapie-naive HCV-Genotyp 2-infizierte Patienten ohne Zirrhose*

In der Zusammenschau der Endpunkte wird für Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose mit HCV-Genotyp 2-Infektion ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet**.

### **HCV-Genotyp 3-Infektion**

Die hier betrachtete Patientenpopulation schließt erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Virus-Genotyp 3-Infektion ein. Dabei werden die folgenden Patientengruppen betrachtet:

- Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose
- Therapie-naive Patienten mit Zirrhose
- Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose
- Vorbehandelte Patienten mit Zirrhose

Lange galt die duale Therapie mit PEG-IFNa/RBV als Standardtherapie der chronischen HCV-Infektion für alle HCV-Genotypen. Seit dem Jahr 2014 steht die SOF-basierte Therapie für die Behandlung der HCV-Genotyp 3-Infektion zur Verfügung. Trotz der erhöhten SVR-Raten durch die SOF-basierte Therapie, ist diese für Patienten mit Kontraindikationen gegen

RBV nicht geeignet. HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten steht mit der Zulassung der Therapie mit DCV/SOF eine Therapieoption zur Verfügung, die zudem auch ohne RBV einsetzbar ist.

### **Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von DCV für die Behandlung von Therapie-naiven Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 3-Infektion ohne Zirrhose wurde eine randomisierte Studie eingeschlossen (AI444040). Zusätzlich zu den Ergebnissen aus dieser Studie wurde eine Bayes-Benchmarking-Analyse durchgeführt. Alle in Studie AI444040 untersuchten Therapiesituationen für HCV-Genotyp 3-infizierte Therapie-naive Patienten sind zugelassen. Da jedoch erwartet wird, dass das Regime in der Gruppe D (DCV/SOF für 24 Wochen) im klinischen Alltag am häufigsten eingesetzt wird, wird dies als die primär relevante Gruppe betrachtet, alle weiteren Gruppen werden zusätzlich unterstützend dargestellt.

### ***Morbidität***

In Gruppe D erreichten alle (100%) HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten die SVR<sub>12</sub> und die SVR<sub>24</sub>. In Gruppe B lag die SVR<sub>12</sub>- und die SVR<sub>24</sub>-Rate bei jeweils 71,4%. In Gruppe F beträgt die SVR<sub>12</sub> und die SVR<sub>24</sub> jeweils 100%. In der gepoolten Gruppe aller Behandlungsregime (Population BDF) erreichten jeweils 88,9% der HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten eine SVR<sub>12</sub> und SVR<sub>24</sub>.

Die Bayes-Benchmarking-Analyse ergab keine Überlegenheit von DCV/SOF gegenüber der dualen Therapie mit PEG-IFNa/RBV. Für Therapie-naive Patienten mit HCV-Genotyp 3-Infektion beträgt die berechnete SVR<sub>24</sub>-Benchmark bei der dualen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie 0,93. In Population BDF, mit 18 HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten liegt die SVR<sub>24</sub> bei 88,9%. Bei der Betrachtung der einzelnen Gruppen, zeigte sich in Gruppe D und F ein 100%-iges Ansprechen. Allein in Gruppe F, welche als sekundär relevant betrachtet wird, lag die SVR<sub>24</sub>-Rate unter 100%. Für die geringen Patientenzahlen in diesen Gruppen wurde keine Benchmark berechnet, weswegen hier keine konkreten Aussagen gemacht werden können.

### ***Fazit und Ableitung des Zusatznutzens***

Es ist zu erwarten, dass das RBV-freie Behandlungsregime mit DCV/SOF primär klinisch relevant sein wird. In Studie AI444042 wurden unter dieser Behandlung Heilungsraten von 100% beobachtet. RBV ist Bestandteil aller anderen zugelassene Therapien für die Behandlung der chronischen HCV-Genotyp 3-Infektion. Aufgrund des hohen medizinischen Bedarfs einer RBV- und IFN-freien Therapieoption für HCV-Genotyp 3-infizierte Patienten und einer Heilungsrate von 100% mit diesem Therapieregime, wird hinsichtlich der Wirksamkeit ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Unter einer Behandlung mit DCV/SOF zeigte sich in Studie AI444040 ein gutes Sicherheitsprofil. In Gruppe D traten keine Todesfälle und SUE auf und es brach keiner der Patienten die Therapie aufgrund von UE ab. Keiner der Patienten berichtete Anämien,

abnormale Hämoglobinwerte, hämatologische Ereignisse, Hautausschläge, anorektale Störungen oder kardiale Ereignisse. Alle UE waren von mildem Ausmaß (Grad 1-2). In allen anderen Gruppen wurde ein ähnliches Nebenwirkungsprofil beobachtet. Es traten keine Todesfälle und schwerwiegende UE auf und es brach keiner der Patienten die Therapie aufgrund von UE ab. Keiner der Patienten berichtete Anämien, hämatologische Ereignisse, anorektale Störungen oder kardiale Ereignisse. Hautausschläge wurden nur von einem Patienten berichtet. Alle UE waren von mildem Ausmaß (Grad 1-2).

Eine Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PEG-IFNa/RBV) geht mit einer Vielzahl an schwerwiegenden Nebenwirkungen einher, die die Lebensqualität der Patienten einschränken und einen negativen Einfluss auf die Arbeitsproduktivität und Therapie-Adhärenz haben, wodurch der Therapieerfolg gefährdet werden kann. Unter der Therapie mit PEG-IFNa und/oder RBV werden bei bis zu 25% der Patienten Hautreaktionen beobachtet (Hinrichsen, 2011), welche für die Patienten unangenehme Begleiterscheinungen der HCV-Therapie darstellen. In den meisten Fällen sind diese therapiebedürftig und können einen negativen Einfluss auf die Therapie-Adhärenz und dadurch den Therapieerfolg haben. Unter Therapie mit DCV/SOF berichtete in der hier präsentierten Studie nur ein Patient in Gruppe B einen Hautausschlag, der zudem mild war.

Fatigue ist eine weitere häufige Nebenwirkung der Therapie mit PEG-IFNa. Etwa 30 bis 60% der Patienten leiden während der Therapie der chronischen HCV-Infektion unter Fatigue (Schäfer, 2006). Während der Therapie mit DCV/SOF lag die Fatigue-Rate bei etwa 20%, jedoch waren alle diese Ereignisse mild.

Eine der häufigsten Nebenwirkungen, die auf die Behandlung mit RBV zurückzuführen ist, ist hämolytische Anämie, von der etwa ein Drittel der behandelten Patienten betroffen ist (Gish, 2006; Gonzalez-Moreno und Payeras-Cifre, 2013). Bei etwa 20-25% der Patienten muss aufgrund der Anämie die Dosis von RBV reduziert werden (Poniachik J., 2006; Krishnan und Dixit, 2011). In der hier dargestellten Studie berichtete keiner der Patienten unter der Therapie mit DCV/SOF eine Anämie.

Eine nicht zu unterschätzende Anzahl an Patienten verzichtet auf eigenen Wunsch auf eine IFN-basierte Therapie. Als Gründe werden hier Angst vor Nebenwirkungen und Probleme mit der Familie und Arbeit genannt (Niederrau et al., 2012). Durch die DCV-basierte Therapie steht Patienten mit HCV-Genotyp 3-Infektion eine wirksame und mit wenigen Nebenwirkungen verbundene Therapie zur Verfügung, die zudem IFN-frei ist.

#### *Fazit und Ableitung des Zusatznutzens*

Für die IFN-freie, DCV-basierte Therapie wird für die UE ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

#### *Fazit und Ableitung des Zusatznutzens für Therapie-naive HCV-Genotyp 3-infizierte Patienten ohne Zirrhose*

Im Hinblick auf die (geringe) Anzahl von Patienten mit HCV-Genotyp 3 Infektion in Studie AI444040, die erzielten SVR-Raten und die auch hier demonstrierte gute Verträglichkeit von

DCV/SOF im Vergleich zur ZVT kann in der Zusammenschau der Endpunkte für Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose mit HCV-Genotyp 3-Infektion ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet werden. Weitere Daten zur Wirksamkeit von DCV/SOF bei dieser Population werden derzeit im Rahmen der Studie AI444218 (ALLY 3) erhoben. Ergebnisse werden im 4. Quartal 2014 erwartet.

### **Therapie-naive Patienten mit Zirrhose**

Für die DCV-basierte Therapie von Therapie-naiven HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten mit Zirrhose wurde bereits im Rahmen der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt, weshalb der medizinische Nutzen dieser Therapie als belegt gilt.

Da für Therapie-naive Patienten mit Zirrhose und einer chronischen HCV-Genotyp 3-Infektion keine Daten vorliegen, wird für diese Teilpopulation kein medizinischer Zusatznutzen abgeleitet.

### **Vorbehandelte Patienten mit oder ohne Zirrhose**

Für die DCV-basierte Therapie von vorbehandelten HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten mit oder ohne Zirrhose wurde bereits im Rahmen der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt, weshalb der medizinische Nutzen dieser Therapie als belegt gilt.

Da für vorbehandelte Patienten mit einer chronischen HCV-Genotyp 3-Infektion keine Daten vorliegen, wird für diese Teilpopulation kein medizinischer Zusatznutzen abgeleitet.

### **HCV-Genotyp 4-Infektion**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von DCV für die Behandlung von Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 4-Infektion wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien identifiziert (AI444010 und AI444042). Zur Beantwortung der Fragestellung wurde jedoch primär die Studie AI444042 herangezogen. Obwohl die Kombinationstherapie mit DCV/SOF nicht bei Patienten mit HCV-Genotyp 4-Infektion untersucht wurde, ist aufgrund der beobachteten antiviralen Aktivität in vitro und den vorliegenden klinischen Daten mit der Therapie mit DCV/PEG-IFNa/RBV zu erwarten, dass diese Therapie ein ähnliches Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil zeigt wie in HCV-Genotyp 1-infizierten Patienten.

Für eine duale Therapie mit PEG-IFNa und RBV wird eine Therapiedauer von 48 Wochen empfohlen. Dennoch werden mit dieser Therapie nur geringe Heilungsraten von etwa 40-70% erreicht (Wantuck et al., 2014). Seit dem Jahr 2014 sind SOF und SMV in Kombination mit RBV und/oder PEG-IFNa für die Behandlung der HCV-Genotyp 4-Infektion zugelassen. Die 12-wöchige Behandlung mit SOF in Kombination mit PEG-IFNa und RBV erzielt SVR-

Raten bis zu 96% (Lawitz et al., 2013). Für die 24-wöchige Behandlung IFN-freie Therapie mit SOF und RBV liegen keine Daten für HCV-Genotyp 4 Patienten vor (Gilead Sciences Inc., 2014). Für die SMV-basierte Triple-Therapie ist je nach Vorbehandlungsstatus der Patienten eine 24- (für Therapie-naive) bzw. 48-wöchige (für vorherige Nonresponder) Therapie vorgesehen. Bei Therapie-naiven Patienten wurden SVR<sub>12</sub>-Raten von 88% erreicht (91% bei vorherigen Relapsen, 33% bei vorherigen partiellen Respondern und 80% bei vorherigen Null-Respondern). Für die IFN-freie Therapie mit SOF und SMV mit oder ohne RBV liegen keine Daten für HCV-Genotyp 4 Patienten vor. Die EMA geht davon aus, dass DCV in Kombination mit SOF durch Extrapolation der klinischen Daten mit HCV-Genotyp 1-infizierten Patienten auch für die Behandlung von HCV-Genotyp 4-infizierten Patienten eine hoch wirksame Therapie darstellt (European Medicines Agency (EMA), 2014). In Bezug auf das Nebenwirkungsprofil ist nicht zu erwarten, dass sich der Einsatz von DCV/SOF in verschiedenen HCV-Genotypen unterscheidet.

HCV-infizierte Patienten mit Zirrhose stellen die Patientengruppe dar, die eine antivirale Behandlung am dringendsten benötigen. Von den chronisch infizierten Patienten entwickeln ca. 5-25% der Patienten über einen Zeitraum von 25 bis 30 Jahren eine Leberzirrhose (Im und Dieterich, 2012), welche ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC mit sich führt (Donato et al., 2002). Weltweit werden 25% aller HCC-Fälle mit HCV in Verbindung gebracht (Montalto et al., 2002). Es wurde gezeigt, dass das Erreichen einer SVR die Lebensqualität, Leberfunktion und Fibrose verbessert sowie das Auftreten von Leberkomplikationen und das Risiko für ein HCC verringert und damit die Mortalität reduziert (Singal et al., 2010a; Im und Dieterich, 2012; van der Meer et al., 2012). Bisher zugelassene Therapien in dieser Teilpopulation konnten nur geringe Heilungsraten erzielen.

## **Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose**

### ***Morbidität***

Durch die DCV-basierte Triple-Therapie wurden bei Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 4-Infektion ohne Zirrhose in Studie AI444042 sowohl 12 als auch 24 Wochen nach Therapieende statistisch signifikant höhere SVR-Raten berichtet. Während unter einer Behandlung mit DCV/PEG-IFNa/RBV 65,2% der Patienten eine SVR<sub>12</sub> erreichten, lag dieser Anteil bei den PEG-IFNa/RBV-Patienten bei 39,5%. Das OR [95%-KI] liegt für die SVR<sub>12</sub> dabei bei 2,88 [1,27; 6,51] mit p=0,0114 und das RR [95%-KI] bei 1,65 [1,07; 2,54] mit p=0,0220. Auch für die SVR<sub>24</sub> wurde ein statistisch signifikanter Vorteil der DCV-basierten Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berichtet. So zeigten 78,3% der DCV/PEG-IFNa/RBV-Patienten und 42,1% der Placebo/PEG-IFNa/RBV-Patienten ein SVR<sub>24</sub>. Das OR [95%-KI] beträgt 4,95 [2,09; 11,71] mit p=0,0003 und ist wie auch das RR [95%-KI] mit 1,86 [1,25; 2,75] mit p=0,0020 statistisch signifikant zugunsten von DCV/PEG-IFNa/RBV.

### *Fazit und Ableitung des Zusatznutzens*

Das Erreichen einer SVR kann mit der Ausheilung der HCV-Infektion gleichgesetzt werden. Hinsichtlich der Wirksamkeit, gemessen anhand der SVR, wird daher für die DCV-basierte Therapie ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Die hier dargestellten Daten basieren auf der Therapie mit DCV/PEG-IFNa/RBV. Der IFN- und RBV-freien Therapie mit DCV/SOF wurde im Rahmen der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt, weshalb der medizinische Nutzen dieser Therapie als belegt gilt. Eine ähnliche Wirksamkeit der DCV/SOF-Therapie wie bei HCV-Genotyp 1, 2 und 3-infizierten Patienten ist jedoch zu erwarten. Da für diese Therapie bei HCV-Genotyp 4-infizierten Patienten jedoch keine Daten vorliegen, wird für die IFN- und RBV-freie Therapie mit DCV/SOF in HCV-Genotyp 4-infizierten Patienten ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

### *Unerwünschte Ereignisse*

Hinsichtlich der Gesamtrate der UE, der Anzahl der Patienten mit SUE und der Therapieabbrüche aufgrund von UE gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen. In Studie AI444042 trat kein Todesfall auf. Bei der Betrachtung der UE mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen, sind die Ergebnisse identisch oder vergleichbar.

Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse, Anämien, abnormale Hämoglobinwerte, hämatologische Ereignisse, Hautausschläge, psychiatrische Ereignisse, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Fatigue, gastrointestinale Ereignisse, Übelkeit und kardiale Ereignisse, wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen gezeigt. Bei jüngeren Patienten (unter 49 Jahren) traten in einer Subgruppenanalyse auf Basis der gesamten Population in Studie AI444042 unter einer Therapie mit DCV/PEG-IFNa/RBV statistisch signifikant weniger Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf als unter Placebo/PEG-IFNa/RBV.

Für Hautausschläge, Anämien und Fatigue, Nebenwirkungen die sehr häufig unter einer Therapie mit PEG-IFNa und/oder RBV auftreten, konnte durch die Therapie mit DCV/PEG-IFNa/RBV sogar ein numerischer Vorteil gegenüber der Therapie mit Placebo/PEG-IFNa/RBV gezeigt werden. Für eine duale Therapie mit PEG-IFNa und RBV wird bei HCV-Genotyp 4-infizierten Patienten eine Therapiedauer von 48 Wochen empfohlen. Bei der Betrachtung der Häufigkeit dieser Ereignisse mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen sind die Häufigkeiten aller UE von besonderem Interesse vergleichbar. Ein Vorteil der DCV-basierten Therapie dieser Patienten liegt demnach in einer verkürzten Behandlungsdauer und einem mit der dualen Therapie vergleichbarem Nebenwirkungsprofil trotz zusätzlicher Gabe von DCV.

### *Fazit und Ableitung des Zusatznutzens*

In der Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich, dass der Zusatz von DCV zur dualen Therapie mit PEG-IFNa/RBV das Nebenwirkungsprofil nicht verändert. Es wird somit hinsichtlich der Sicherheit, gemessen anhand der Nebenwirkungen, **kein Hinweis auf einen größeren Schaden** abgeleitet.

Die hier dargestellten Daten basieren auf der Therapie mit DCV/PEG-IFNa/RBV. Der medizinische Nutzen der IFN- und RBV-freien Therapie gilt durch die Zulassung als belegt. Im Rahmen der Untersuchung dieser Therapie in Patienten mit anderen HCV-Genotypen wurden keine DCV- oder SOF-spezifischen Nebenwirkungen beobachtet. In Bezug auf das Nebenwirkungsprofil ist nicht zu erwarten, dass sich der Einsatz von DCV/SOF in verschiedenen HCV-Genotypen unterscheidet (European Medicines Agency (EMA), 2014). Die Therapie mit DCV/SOF bietet HCV-Genotyp 4-infizierten Patienten die Möglichkeit auf eine Therapie mit IFN und RBV - Medikamente, welche mit hohen Nebenwirkungsraten und einer damit einhergehenden erhöhten Inzidenz von Therapieabbrüchen assoziiert sind - zu verzichten. Eine nicht zu unterschätzende Anzahl an Patienten verzichtet auf eigenen Wunsch wegen der Angst vor Nebenwirkungen und Problemen mit der Familie und Arbeit auf eine IFN-basierte Therapie (Niederau 2012). Die Kombination aus DCV und SOF bietet diesen Patienten demnach eine neue Therapieoption mit einem sehr geringen Nebenwirkungsprofil. Für die IFN- und RBV-freie Therapie mit DCV/SOF in HCV-Genotyp 4-infizierten Patienten wird daher ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

### *Fazit und Ableitung des Zusatznutzens für Therapie-naive HCV-Genotyp 4-infizierte Patienten ohne Zirrhose*

In der Zusammenschau der Endpunkte wird für die Therapie mit DCV/PEG-IFNa/RBV von Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose mit HCV-Genotyp 4-Infektion ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet. Für die IFN- und RBV-freie Kombinationstherapie mit DCV/SOF wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

## **Therapie-naive Patienten mit Zirrhose**

### *Morbidität*

Für die SVR<sub>12</sub>- und SVR<sub>24</sub>-Rate wurde ein deutlicher numerischer Vorteil zugunsten von DCV/PEG-IFNa/RBV gegenüber Placebo/PEG-IFNa/RBV gezeigt, der jedoch statistisch nicht signifikant war. Hier wurde eine SVR<sub>12</sub>- bzw. SVR<sub>24</sub>-Rate von 77,8% bzw. 66,7% unter Behandlung mit der DCV-basierten Therapie erreicht. Unter der Behandlung mit PEG-IFNa/RBV lag die SVR<sub>12</sub> und SVR<sub>24</sub> bei jeweils 25,0%. Für diese Unterschiede kann jedoch keine statistische Signifikanz gezeigt werden (OR [95%-KI] für SVR<sub>12</sub>: 10,50 [0,67; 165,11], p=0,0944; SVR<sub>24</sub>: 6,00 [0,42; 85,25], p=0,1857).

*Fazit und Ableitung des Zusatznutzens*

Ein **Zusatznutzen** ist hinsichtlich der SVR **nicht belegbar**.

*Unerwünschte Ereignisse*

Hinsichtlich der Gesamtrate der UE und der Anzahl der Patienten mit SUE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Bei der Betrachtung der UE mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen sind die Ergebnisse identisch oder vergleichbar. Es traten keine Todesfälle auf und keiner der Patienten beider Behandlungsgruppen musste die Therapie aufgrund von UE abbrechen.

Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse, Anämien, abnormale Hämoglobinwerte, hämatologische Ereignisse, Hautausschläge, psychiatrische Ereignisse, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Fatigue, gastrointestinale Ereignisse, Übelkeit und kardiale Ereignisse, wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen gezeigt. Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten in einer Subgruppenanalyse auf Basis der gesamten Population in Studie AI444042 bei jüngeren Patienten (unter 49 Jahren) unter einer Therapie mit DCV/PEG-IFNa/RBV statistisch signifikant weniger auf als unter Placebo/PEG-IFNa/RBV.

Für Fatigue, eine Nebenwirkung die sehr häufig unter einer Therapie mit PEG-IFNa und/oder RBV auftritt, konnte durch die Therapie mit DCV/PEG-IFNa/RBV sogar ein numerischer Vorteil gegenüber der Therapie mit Placebo/PEG-IFNa/RBV gezeigt werden (11,1% versus 25,0%). Abgeschlagenheits- und Müdigkeitszustände (Fatigue) sind sehr häufige Begleiterscheinungen einer chronischen Lebererkrankung. Diese Symptome sind belastend für die Patienten und haben einen negativen Einfluss auf deren Lebensqualität (Sarkar et al., 2012). Fatigue ist zudem die häufigste Nebenwirkung während einer IFN-haltigen Therapie (Roche Pharma AG, 2012; MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014c).

Für eine duale Therapie mit PEG-IFNa und RBV wird bei HCV-Genotyp 4-infizierten Patienten eine Therapiedauer von 48 Wochen empfohlen. Bei der Betrachtung der Ereignisse mit gleicher Beobachtungsdauer in beiden Gruppen sind die Häufigkeiten aller UE von besonderem Interesse vergleichbar. Ein Vorteil der DCV-basierten Therapie dieser Patienten liegt demnach in einer verkürzten Behandlungsdauer und in einem mit der dualen Therapie vergleichbarem Nebenwirkungsprofil.

Die hier dargestellten Daten basieren auf der Therapie mit DCV/PEG-IFNa/RBV. Der medizinische Nutzen der IFN- und RBV-freien Therapie gilt durch die Zulassung als belegt. Im Rahmen der Untersuchung dieser Therapie in Patienten mit anderen HCV-Genotypen wurden keine DCV- oder SOF-spezifischen Nebenwirkungen beobachtet. In Bezug auf das Nebenwirkungsprofil ist nicht zu erwarten, dass sich der Einsatz von DCV/SOF in verschiedenen HCV-Genotypen unterscheidet. Die Therapie mit DCV/SOF bietet HCV-Genotyp 4-infizierten Patienten die Möglichkeit auf eine Therapie mit IFN und RBV - Medikamente, welche mit hohen Nebenwirkungsraten und einer damit einhergehenden erhöhten Inzidenz von Therapieabbrüchen assoziiert sind - zu verzichten. Für die IFN- und

RBV-freie Therapie mit DCV/SOF in HCV-Genotyp 4-infizierten Patienten wird daher ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

#### *Fazit und Ableitung des Zusatznutzens*

In der Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich, dass der Zusatz von DCV zur dualen Therapie mit PEG-IFNa/RBV das Nebenwirkungsprofil nicht verändert. Es wird somit hinsichtlich der Sicherheit, gemessen anhand der Nebenwirkungen, **kein Hinweis auf einen größeren Schaden** abgeleitet. Für die IFN- und RBV-freie Therapie mit DCV/SOF wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

#### *Fazit und Ableitung des Zusatznutzens für Therapie-naive HCV-Genotyp 4-infizierte Patienten mit Zirrhose*

Obwohl sich durch die Behandlung mit DCV eine deutlich kürzere Therapiedauer, ein numerischer Vorteil in der SVR gegenüber der dualen Therapie und ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil ergibt, sind die Effektschätzer zu den Endpunkten dauerhaftes virologisches Ansprechen und UE aufgrund der geringen Patientenzahlen statistisch nicht signifikant. Damit ergibt sich für die DCV-basierte Therapie der Therapie-naiven Patienten mit Zirrhose mit HCV-Genotyp-4-Infektion **kein Zusatznutzen**. Trotz des nicht quantifizierbaren Zusatznutzens der Therapie mit DCV/SOF hinsichtlich der Sicherheit, wird aufgrund der fehlenden Möglichkeit gegen den Nutzen abzuwiegen in der Zusammenschau **kein Zusatznutzen** für die DCV/SOF Therapie abgeleitet. Für die DCV-basierte Behandlung Therapie-naiver HCV-Genotyp 4-infizierter Patienten mit Zirrhose wurde bereits im Rahmen der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt, wodurch der medizinische Nutzen dieser Therapie als belegt gilt. HCV-infizierte Patienten mit Zirrhose stellen die Patientengruppe dar, die eine antivirale Behandlung am dringendsten benötigen. Für diese Patienten besteht ein dringender bisher nicht adressierter medizinischer Bedarf für neue Therapieregime. In einer derzeit laufenden Phase-III-Studie Studie mit DCV in Kombination SOF und RBV wurden HCV-Genotyp 1 bis 6-infizierte Patienten mit dekompensierter Zirrhose eingeschlossen. Daten dieser Studie stehen Ende des Jahres zur Verfügung

#### **Vorbehandelte Patienten**

Für die DCV-basierte Therapie von vorbehandelten HCV-Genotyp 4-infizierten Patienten wurde im Rahmen der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt, weshalb der medizinische Nutzen dieser Therapie als belegt gilt.

Da für vorbehandelte Patienten mit einer chronischen HCV-Genotyp 4-Infektion keine Daten vorliegen, wird für diese Teilpopulation kein medizinischer Zusatznutzen abgeleitet.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3 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 4-241: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten</b>	
Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Therapie-naive Patienten mit Zirrhose	Kein Zusatznutzen
Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
Vorbehandelte Patienten mit Zirrhose	Kein Zusatznutzen
<b>HCV-Genotyp 2-infizierte Patienten</b>	
Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<b>HCV-Genotyp 3-infizierte Patienten</b>	
Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Therapie-naive Patienten mit Zirrhose	Kein Zusatznutzen
Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose	Kein Zusatznutzen
Vorbehandelte Patienten mit Zirrhose	Kein Zusatznutzen
<b>HCV-Genotyp 4-infizierte Patienten</b>	
Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen <sup>a</sup>
Therapie-naive Patienten mit Zirrhose	Kein Zusatznutzen
Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose	Kein Zusatznutzen
Vorbehandelte Patienten mit Zirrhose	Kein Zusatznutzen

<sup>a</sup> Anhaltspunkt für nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für die duale Therapie mit DCV/SOF

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils

*für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

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

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

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms wurde Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir zur Behandlung der chronischen HCV-Genotyp-1, 2- oder 3-Infektion in einer Phase-II-Studie untersucht. Der Übergang in Phase III kann in diesem Anwendungsgebiet erst erfolgen, seit der Kombinationspartner SOF kommerziell verfügbar ist, da der Hersteller die Substanz für Studienzwecke nicht vorab zur Verfügung gestellt hat. Nach Gesprächen mit Zulassungsbehörden wurde mit den vorliegenden Daten der Phase-II-Studie die Zulassung von DCV in Kombination mit SOF beantragt.

Die europäische Zulassungsbehörde hat in Anerkennung des hohen Bedarfs an wirksamen Therapieoptionen die Zulassung in einem beschleunigten Verfahren bearbeitet und die EU Kommission die Zulassung erteilt. Gleichzeitig wurde die Zulassung von DCV in Kombination mit PEG-IFNa/RBV bei Patienten mit HCV-Genotyp 4-Infektion auf Basis einer Phase-II- und einer Phase-III-Studie erteilt.

Es lag somit keine Studie vor, die sich für einen direkten Vergleich geeignet hätte.

Ungeachtet dessen, wäre ein kontrollierte Studie, in der Patienten mit HCV-Genotyp 1-, 2- oder 3-Infektion, die für eine IFN-freie Behandlung mit DCV/SOF infrage kommen, auf entweder DCV/SOF oder PEG-IFNa/RBV (mit oder ohne PI) randomisiert werden, ethisch nicht vertretbar.

Gemäß Beschluss des G-BA zu SOF (G-BA, 2014), liegen auch im vorliegenden Fall für HCV-Genotyp 1, 2 und 3 mit einer randomisierten Studie, die sich weder für einen direkten

noch für einen adjustierten indirekten Vergleich eignet, Daten vor, die sich zur Ableitung eines Zusatznutzen eignen.

Dennoch wurden weitere Analysen durchgeführt, die einen Vergleich der Behandlung DCV/SOF mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Da lediglich eine nicht-vergleichende Studie vorliegt, verbleibt nur die Möglichkeit eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs von DCV/SOF mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es wurde für Therapie-naive Patienten mit HCV-Genotyp 1 ein MAIC durchgeführt, der, unter Verwendung von IPD auf Seiten von DCV, einen Vergleich von DCV/SOF mit aggregierten Daten aus Publikationen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt. Zwar ist hier keine Randomisierung gegeben, allerdings wird dabei nach bekannten Faktoren, die in allen verwendeten Studien berichtet werden, adjustiert.

Grundsätzlich ist die Aussagekraft eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs als gering einzuschätzen. Jedoch kann bei Vorliegen eines dramatischen Effekts davon ausgegangen werden, dass der Unterschied nicht allein auf systematischer Verzerrung beruht. Voraussetzung dafür ist die Berücksichtigung aller relevanten Variablen, die einen Einfluss auf den Therapieeffekt haben könnten.

Im vorliegenden Fall wurde für den Vergleich von DCV/SOF±RBV eine Adjustierung bezüglich der Variablen Alter, BMI, Geschlecht, Rasse, Plasma HCV-RNA (stetig und kategoriell), Ethnizität, HCV-Genotyp und Fibrotest Kategorie durchgeführt.

Außerdem wurde für Therapie-naive Patienten mit HCV-Genotypen 1, 2 und 3 eine Bayes-Benchmarking-Analyse durchgeführt, anhand der die SVR einer hypothetischen Studie berechnet wurde, die nötig ist, um 95%-Überlegenheit über eine duale oder eine PI-basierte Triple-Therapie zeigen zu können.

#### 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 2005<sup>20</sup>, Molenberghs 2010<sup>21</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende

<sup>20</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>21</sup> 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.

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 2006<sup>22</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>23</sup>) 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)..*

---

<sup>22</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>23</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Tabelle 4-242: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Titel	Datenquelle
AI444010	A Phase 2b Study of BMS-790052 in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1 and 4 Infection	(Bristol-Myers Squibb, 2013a) (Bristol-Myers Squibb, 2014b)
AI444040	Parallel, Open-label, Randomized Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Sofosbuvir (PSI-7977) in Combination with Daclatasvir (BMS-790052) with or without Ribavirin in Treatment Naive Subjects Chronically Infected with Hepatitis C Virus Genotypes 1, 2, or 3	(Bristol-Myers Squibb, 2013b) (Bristol-Myers Squibb, 2014e)
AI444042	A Phase 3 Evaluation of BMS-790052 in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotypes 1 and 4	(Bristol-Myers Squibb, 2014c) (Bristol-Myers Squibb, 2014d)
<b>Studien für den MAIC</b>		
Sherman 2011	Response-Guided Telaprevir Combination Treatment for Hepatitis C Virus Infection	(Sherman et al., 2011)
Jacobson 2011	Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection	(Jacobson et al., 2011)
Poordad 2011	Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection	(Poordad et al., 2011)
<b>Studien für die Bayes-Benchmarking-Analyse</b>		
Abergel 2006	Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: a multicentre randomized controlled trial comparing two doses of peginterferon alpha-2b	(Abergel et al., 2006)
Abu-Mouch 2011	Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naïve patients	(Abu-Mouch et al., 2011)
Ascione 2010	Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin Is More Effective Than Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin for Treating Chronic Hepatitis C Virus Infection	(Ascione et al., 2010)
Bacon 2011	Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection	(Bacon et al., 2011)
Berg 2006	Extended Treatment Duration for Hepatitis C Virus Type 1: Comparing 48 Versus 72 Weeks of Peginterferon-Alfa-2a Plus Ribavirin	(Berg et al., 2006)
Brady 2010	Induction Pegylated Interferon Alfa-2b in Combination With Ribavirin in Patients With Genotypes 1 and 4 Chronic Hepatitis C: A Prospective, Randomized, Multicenter, Open-Label Study	(Brady et al., 2010)

Studie	Titel	Datenquelle
Cargnel 2005	Open, randomized, multicentre Italian trial on PEGIFN plus ribavirin versus PEG-IFN monotherapy for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients on HAART	(Cargnel et al., 2005)
Carrat 2004	Pegylated Interferon Alfa-2b vs Standard Interferon Alfa-2b, Plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C in HIV-Infected Patients. A Randomized Controlled Trial	(Carrat et al., 2004)
Chung 2004	Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin versus Interferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C in HIV-Coinfected Persons	(Chung et al., 2004)
Ciancio 2012	Thymosin alpha-1 with peginterferon alfa-2a/ribavirin for chronic hepatitis C not responsive to IFN/ribavirin: an adjuvant role?	(Ciancio et al., 2012)
Crespo 2007	Peginterferon alpha-2b plus ribavirin vs interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients	(Crespo et al., 2007)
Ferenci 2008	A Randomized, Prospective Trial of Ribavirin 400 mg/Day Versus 800 mg/Day in Combination with Peginterferon Alfa-2a in Hepatitis C Virus Genotypes 2 and 3	(Ferenci et al., 2008)
Fried 2002	Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection	(Fried et al., 2002)
Hadziyannis 2004 <sup>a</sup>	Peginterferon- $\alpha$ 2a and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C. A Randomized Study of Treatment Duration and Ribavirin Dose	(Hadziyannis et al., 2004)
Hayashi 2012	Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C	(Hayashi et al., 2012)
Hezode 2009	Telaprevir and Peginterferon with or without Ribavirin for Chronic HCV Infection	(Hezode et al., 2009)
Jacobson 2007	Peginterferon alfa-2b and Weight-Based or Flat-Dose Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients: A Randomized Trial	(Jacobson et al., 2007)
Jacobson 2011	Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection	(Jacobson et al., 2011)
Kuboki 2007	Peginterferon $\alpha$ -2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients	(Kuboki et al., 2007)
Kumada 2012	Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan	(Kumada et al., 2012)
Kwo 2010	Effi cacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial	(Kwo et al., 2010)

Studie	Titel	Datenquelle
Labarga 2012	Comparison of High Ribavirin Induction Versus Standard Ribavirin Dosing, Plus Peginterferon- $\alpha$ for the Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV-Infected Patients: The PERICO Trial	(Labarga et al., 2012)
Lagging 2008	Randomized Comparison of 12 or 24 Weeks of Peginterferon $\alpha$ -2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2/3 Infection	(Lagging et al., 2008)
Laguno 2009	Randomized Trial Comparing Pegylated Interferon -2b Versus Pegylated Interferon $\alpha$ -2a, Both Plus Ribavirin, to Treat Chronic Hepatitis C in Human Immunodeficiency Virus Patients	(Laguno et al., 2009)
Langlet 2009	Clinical trial: a randomized trial of pegylated-interferon-a-2a plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve or relapsing chronic hepatitis C patients	(Langlet et al., 2009)
Liu 2008	Pegylated Interferon- $\alpha$ -2a plus Ribavirin for Treatment-Naïve Asian Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection: A Multicenter, Randomized Controlled Trial	(Liu et al., 2008)
Mangia 2010	Individualized treatment with combination of Peg-interferon alpha 2b and ribavirin in patients infected with HCV genotype 3	(Mangia et al., 2010)
Manns 2001	Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial	(Manns et al., 2001)
Manns 2011	Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C	(Manns et al., 2011)
Marcellin 2010	Safety and efficacy of virmidine versus ribavirin in ViSER2: Randomized, double-blind study in therapy-naïve hepatitis C patients	(Marcellin et al., 2010)
Marcellin 2011	Telaprevir Is Effective Given Every 8 or 12 Hours With Ribavirin and Peginterferon Alfa-2a or -2b to Patients With Chronic Hepatitis C	(Marcellin et al., 2011)
McHutchison 2009a	Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1 Infection	(McHutchison et al., 2009a)
McHutchison 2009b	Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection	(McHutchison et al., 2009b)
McHutchison 2010	Telaprevir for Previously Treated Chronic HCV Infection	(McHutchison et al., 2010)
Meyer-Wyss 2006	Comparison of two PEG-interferon alpha-2b doses (1.0 or 1.5 lg/kg) combined with ribavirin in interferon-naïve patients with chronic hepatitis C and up to moderate fibrosis	(Meyer-Wyss et al., 2006)
Miyase 2012	Randomized trial of peginterferon a-2a plus ribavirin versus peginterferon $\alpha$ -2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in Japanese patients	(Miyase et al., 2012)

Studie	Titel	Datenquelle
Muir 2011	Retreatment with Telaprevir Combination Therapy in Hepatitis C Patients with Well-Characterized Prior Treatment Response	(Muir et al., 2011)
Nelson 2010	Albinterferon Alfa-2b Was Not Inferior to Pegylated Interferon- $\alpha$ in a Randomized Trial of Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3	(Nelson et al., 2010)
Nelson 2012	Balapiravir plus peginterferon alfa-2a (40KD)/ribavirin in a randomized trial of hepatitis C genotype 1 patients.	(Nelson et al., 2012)
Nevens 2010	A randomized, open-label, multicenter study evaluating the efficacy of peginterferon alfa-2a versus interferon alfa-2a, in combination with ribavirin, in naïve and relapsed chronic hepatitis C patients.	(Nevens et al., 2010)
Nimer 2012	Vitamin D improves viral response in hepatitis C genotype 2-3 naïve patients	(Nimer und Mouch, 2012)
Pianko 2012	Randomized trial of albinterferon alfa-2b every 4 weeks for chronic hepatitis C virus genotype 2/3	(Pianko et al., 2012)
Poordad 2010	Virologic Response Rates of Weight-Based Taribavirin Versus Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C	(Poordad et al., 2010)
Poordad 2011	Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection	(Poordad et al., 2011)
Roberts 2009	Impact of High-Dose Peginterferon Alfa-2A on Virological Response Rates in Patients with Hepatitis C Genotype 1: a Randomized Controlled Trial	(Roberts et al., 2009)
Rodriguez-Torres 2012	Peginterferon alfa-2a Plus Ribavirin for HIV-HCV Genotype 1 Coinfected Patients: A Randomized International Trial	(Rodriguez-Torres et al., 2012)
Rossignol 2009	Improved Virologic Response in Chronic Hepatitis C Genotype 4 Treated With Nitazoxanide, Peginterferon, and Ribavirin	(Rossignol et al., 2009)
Rumi 2010	Clinical Advances in Liver, Pancreas, and Biliary Tract. Randomized Study of Peginterferon- $\alpha$ 2a Plus Ribavirin vs Peginterferon- $\alpha$ 2b Plus Ribavirin in Chronic Hepatitis C	(Rumi et al., 2010)
Schaefer 2012	Escitalopram for the Prevention of Peginterferon- $\alpha$ 2a-Associated Depression in Hepatitis C Virus-Infected Patients Without Previous Psychiatric Disease A Randomized Trial	(Schaefer et al., 2012)
Sherman 2011	Response-Guided Telaprevir Combination Treatment for Hepatitis C Virus Infection	(Sherman et al., 2011)
Shiffman 2007	Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin for 16 or 24 Weeks in HCV Genotype 2 or 3	(Shiffman et al., 2007)
Sjogren 2007	Antiviral Response of HCV Genotype 1 to Consensus Interferon and Ribavirin Versus Pegylated Interferon and Ribavirin	(Sjogren et al., 2007)

Studie	Titel	Datenquelle
Torriani 2004	Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Patients	(Torriani et al., 2004)
Yu 2007	A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C	(Yu et al., 2007)
Yu 2008	Rapid Virological Response and Treatment Duration for Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients: A Randomized Trial	(Yu et al., 2008)
Zeuzem 2010	Albinterferon Alfa-2b Was Not Inferior to Pegylated Interferon- $\alpha$ in a Randomized Trial of Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1	(Zeuzem et al., 2010)
Zeuzem 2011	Telaprevir for Retreatment of HCV Infection	(Zeuzem et al., 2011)

<sup>a</sup> Publikation wurde durch die Literaturrecherche im Bayes-Benchmarking Bericht identifiziert und eingeschlossen. Da jedoch laut Bayes-Benchmarking Bericht keine Ergebnisse zur SVR24 dargestellt wurden, wurde diese Publikation nicht in der Analyse berücksichtigt.

#### 4.7 Referenzliste

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

- [1] Abergel, A., Hezode, C., Leroy, V., et al. 2006. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: a multicentre randomized controlled trial comparing two doses of peginterferon alpha-2b. *Journal of viral hepatitis*, 13, 811-20.
- [2] Abu-Mouch, S., Fireman, Z., Jarchovsky, J., et al. 2011. Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naive patients. *World journal of gastroenterology : WJG*, 17, 5184-90.
- [3] Adelphi Real World. 2014. Adelphi Real World Hepatitis C Disease Specific Programme, a cross sectional survey of physicians and their consulting patients.
- [4] Alberti, A. 2011. Impact of a sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C. *Liver Int*, 31 Suppl 1, 18-22.
- [5] Aleman, S., Rahbin, N., Weiland, O., et al. 2013. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 57, 230-6.
- [6] Analysis Group. 2014. Study Report: Indirect comparisons of the efficacy and tolerability of daclatasvir and sofosbuvir  $\pm$  ribavirin versus telaprevir, boceprevir, sofosbuvir, and simeprevir, each in combination with peginterferon alfa/ribavirin in treatment-naïve patients infected with chronic genotype 1 hepatitis C.

- [7] Arora, S., O'Brien, C., Zeuzem, S., et al. 2006. Treatment of chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransferase levels with the combination of peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin: impact on health-related quality of life. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 21, 406-12.
- [8] Ascione, A., De Luca, M., Tartaglione, M. T., et al. 2010. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 138, 116-22.
- [9] Backus, L. I., Boothroyd, D. B., Phillips, B. R., et al. 2011. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 9, 509-516 e1.
- [10] Bacon, B. R., Gordon, S. C., Lawitz, E., et al. 2011. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*, 364, 1207-17.
- [11] Berg, T., von Wagner, M., Nasser, S., et al. 2006. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology*, 130, 1086-97.
- [12] Berry Consultants LLC. 2014. Systematic Literature Review and Meta-analysis for Benchmarking the SVR24 Rate Required from a Single Arm Study of New Therapy in Each Genotype.
- [13] Bertolini, E., Bassi, F. & Fornaciari, G. 2013. Deveopment of hepatocellular carcinoma in a non-cirrhotic, long-term responder to antiviral therapy, chronic hepatitis C patient: what kind of surveillance? *Annals of gastroenterology : quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 26, 80-83.
- [14] Brady, D. E., Torres, D. M., An, J. W., et al. 2010. Induction pegylated interferon alfa-2b in combination with ribavirin in patients with genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C: a prospective, randomized, multicenter, open-label study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 8, 66-71 e1.
- [15] Brett Hauber, A., Mohamed, A. F., Beam, C., et al. 2011. Patient preferences and assessment of likely adherence to hepatitis C virus treatment. *Journal of viral hepatitis*, 18, 619-27.
- [16] Bristol-Myers Squibb. 2013a. A Phase 2b Study of BMS-790052 in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1 and 4 Infection.
- [17] Bristol-Myers Squibb. 2013b. Parallel, Open-label, Randomized Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Sofosbuvir (PSI-7977) in Combination with Daclatasvir (BMS-790052) with or without Ribavirin in Treatment Naive Subjects Chronically Infected with Hepatitis C virus Genotypes 1, 2, or 3.
- [18] Bristol-Myers Squibb. 2014a. Fachinformation Daclatasvir (Daklinza), Stand August 2014.
- [19] Bristol-Myers Squibb. 2014b. A Phase 2b Study of BMS-790052 in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1 and 4 Infection. Additional analyses.
- [20] Bristol-Myers Squibb. 2014c. A Phase 3 Evaluation of BMS-790052 in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotypes 1 and 4.

- [21] Bristol-Myers Squibb. 2014d. A Phase 3 Evaluation of BMS-790052 in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotypes 1 and 4. Additional analyses.
- [22] Bristol-Myers Squibb. 2014e. Parallel, Open-label, Randomized Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Sofosbuvir (PSI-7977) in Combination with Daclatasvir (BMS-790052) with or without Ribavirin in Treatment Naive Subjects Chronically Infected with Hepatitis C virus Genotypes 1, 2, or 3. Additional Analyses.
- [23] Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., et al. 1997. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*, 50, 683-91.
- [24] Cargnel, A., Angeli, E., Mainini, A., et al. 2005. Open, randomized, multicentre italian trial on PEG-IFN plus ribavirin versus PEG-IFN monotherapy for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients on HAART. *Antiviral therapy*, 10, 309-17.
- [25] Carrat, F., Bani-Sadr, F., Pol, S., et al. 2004. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 292, 2839-48.
- [26] Chen, J., Florian, J., Carter, W., et al. 2013. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology*, 144, 1450-1455 e2.
- [27] Christensen, S., Mauss, S., Eisenbach, C., et al. 2013. Week 4 and 12 efficacy of telaprevir (TVR) in combination with peginterferon alfa 2a-ribavirin (P-R) in treatment experienced patients with GT-1 under real life conditions. In: *Pegasys® Non-Interventional Studies: Results of the AWB I-III and the PAN study (ML25724). Publication Book – 2004-2013* [Online]. Verfügbar: <http://www.gastromed-bng.de/aerzte-infos-des-verbandes.html?id=1693&referer=%2Faerzte-infos-des-verbandes.html>.
- [28] Chung, R. T., Andersen, J., Volberding, P., et al. 2004. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *The New England journal of medicine*, 351, 451-9.
- [29] Ciancio, A., Andreone, P., Kaiser, S., et al. 2012. Thymosin alpha-1 with peginterferon alfa-2a/ribavirin for chronic hepatitis C not responsive to IFN/ribavirin: an adjuvant role? *Journal of viral hepatitis*, 19 Suppl 1, 52-9.
- [30] clinicaltrials.gov. 2014a. NCT01448044 - Titel: Phase III BMS-790052 Add-On to Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Naive Hepatitis C. Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01448044> [Aufgerufen am 17.07.2014].
- [31] clinicaltrials.gov. 2014b. NCT01359644 - Titel: Study to Determine the Safety and Effectiveness of Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Infected Patients Who Have Previously Not Been Treated With Standard of Care. Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359644> [Aufgerufen am 17.07.2014].
- [32] clinicaltrials.gov. 2014c. NCT01125189 - Titel: Study of BMS-790052 Add-On to Standard of Care in Treatment Naive Subjects. Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125189> [Aufgerufen am 17.07.2014].
- [33] Crespo, M., Sauleda, S., Esteban, J. I., et al. 2007. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin vs interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. *Journal of viral hepatitis*, 14, 228-38.

- [34] Deeks, J. J., Higgins, J. P. T. & on behalf of the Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration. 2010. Statistical algorithms in Review Manager 5. Verfügbar: <http://ims.cochrane.org/revman/documentation> [Aufgerufen am 19.11.2013].
- [35] Donato, F., Tagger, A., Gelatti, U., et al. 2002. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *American journal of epidemiology*, 155, 323-31.
- [36] EU-CTR. 2014a. 2010-018295-24 - Titel: A Phase 2b Study of BMS-790052 in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1 and 4 Infection Revised Protocol Number. Verfügbar: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-018295-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018295-24) [Aufgerufen am 21.07.2014].
- [37] EU-CTR. 2014b. 2011-002793-23 - Titel: A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir (BMS-790052) in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 4 Revised Protocol Number. Verfügbar: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002793-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002793-23) [Aufgerufen am 21.07.2014].
- [38] European Association for the Study of the Liver 2014. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 60, 392-420.
- [39] European Medicines Agency (EMA). 2011. Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. Draft. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/02/WC500102109.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf).
- [40] European Medicines Agency (EMA). 2014. Daklinza. Rapporteur and co-rapporteur day 150 joint response assessment report. Overview.
- [41] Ferenci, P., Brunner, H., Laferl, H., et al. 2008. A randomized, prospective trial of ribavirin 400 mg/day versus 800 mg/day in combination with peginterferon alfa-2a in hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *Hepatology*, 47, 1816-23.
- [42] Food And Drug Administration 2013. Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment
- [43] Fried, M. W., Shiffman, M. L., Reddy, K. R., et al. 2002. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*, 347, 975-82.
- [44] Fujiwara, K., Allison, R. D., Wang, R. Y., et al. 2013. Investigation of residual hepatitis C virus in presumed recovered subjects. *Hepatology*, 57, 483-91.
- [45] G-BA 2012a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Telaprevir § 35a SGB V.
- [46] G-BA 2012b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Boceprevir.
- [47] G-BA 2014. 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 SGB V - Sofosbuvir.

- [48] Gazdag, G., Horvath, G., Szabo, O., et al. 2013. When do psychiatric side effects emerge during antiviral treatment of hepatitis C? *Psychiatria Danubina*, 25, 398-400.
- [49] Giannini, E. G., Basso, M., Savarino, V., et al. 2010. Sustained virological response to pegylated interferon and ribavirin is maintained during long-term follow-up of chronic hepatitis C patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 31, 502-8.
- [50] Gilead Sciences Inc. 2014. Fachinformation Sofosbuvir (Sovaldi), Stand Januar 2014.
- [51] Gish, R. G. 2006. Treating HCV with ribavirin analogues and ribavirin-like molecules. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 57, 8-13.
- [52] Gonzalez-Moreno, J. & Payeras-Cifre, A. 2013. Hepatitis C virus infection: looking for interferon free regimens. *TheScientificWorldJournal*, 2013, 825375.
- [53] Hadziyannis, S. J., Sette, H., Jr., Morgan, T. R., et al. 2004. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of internal medicine*, 140, 346-55.
- [54] Hayashi, N., Okanou, T., Tsubouchi, H., et al. 2012. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Journal of viral hepatitis*, 19, e134-42.
- [55] Hezode, C., Forestier, N., Dusheiko, G., et al. 2009. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *The New England journal of medicine*, 360, 1839-50.
- [56] Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., et al. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*, 327, 557-60.
- [57] Hinrichsen, H. 2011. *Nebenwirkungsmanagement bei HCV-Tripletherapie* [Online]. Adresse: <http://www.hepatitisandmore.de/archiv/2011-2/nebenwirkungsmanagement-bei-hcv-tripletherapie.shtml> [Aufgerufen am 31.07.2014].
- [58] Hüppe, D., Mauss, S., Zehnter, E., et al. 2011. Querschnittsanalyse zum Einsatz des IL28B-Polymorphismus im Praxisalltag bei Hepatitis C Patienten, die mit PEGINTERFERON ALFA-2A/RIBAVIRIN (PEG/RBV) behandelt wurden. *Z Gastroenterol*, 49, P345.
- [59] ICTRP. 2014a. NCT01125189 - Titel: Study of BMS-790052 Add-On to Standard of Care in Treatment Naive Subjects. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01125189> [Aufgerufen am 21.07.2014].
- [60] ICTRP. 2014b. NCT01448044 - Titel: Phase III BMS-790052 Add-On to Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Naive Hepatitis C. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01448044> [Aufgerufen am 21.07.2014].
- [61] ICTRP. 2014c. NCT01359644 - Titel: Study to Determine the Safety and Effectiveness of Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Infected Patients Who Have Previously Not Been Treated With Standard of Care. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01359644> [Aufgerufen am 21.07.2014].
- [62] Im, G. Y. & Dieterich, D. T. 2012. Direct-acting antiviral agents in patients with hepatitis C cirrhosis. *Gastroenterology & hepatology*, 8, 727-65.
- [63] Innes, H. A., Hutchinson, S. J., Allen, S., et al. 2011. Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. *Hepatology*, 54, 1547-58.
- [64] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2013. Allgemeine Methoden Version 4.1. Verfügbar:

- [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf) [Aufgerufen am 17.07.2014].
- [65] Isaacs, D., Abdelaziz, N., Keller, M., et al. 2013. Measuring the response of extrahepatic symptoms and quality of life to antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Hepatitis research and treatment*, 2013, 910519.
- [66] Jacobson, I. M., Brown, R. S., Jr., Freilich, B., et al. 2007. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology*, 46, 971-81.
- [67] Jacobson, I. M., McHutchison, J. G., Dusheiko, G., et al. 2011. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*, 364, 2405-16.
- [68] Jacobson, I. M., Kowdley, K. V. & Kwo, P. Y. 2012. Anemia management in the era of triple combination therapy for chronic HCV. *Gastroenterology & hepatology*, 8, 1-16.
- [69] Jadali, Z. 2012. Dermatologic manifestations of hepatitis C infection and the effect of interferon therapy: a literature review. *Archives of Iranian medicine*, 15, 43-8.
- [70] Janssen-Cilag GmbH 2013a. Vorgehensweise bei Auftreten schwerer Hautreaktionen in Verbindung mit einer INCIVO Therapie (Telaprevir).
- [71] Janssen-Cilag GmbH. 2013b. Fachinformation Incivo (Telaprevir), Stand Dezember 2013.
- [72] Janssen-Cilag GmbH 2014. Fachinformation OLYSIO (Simeprevir), Stand Juni 2014.
- [73] Kauf, T. L., Mohamed, A. F., Hauber, A. B., et al. 2012. Patients' willingness to accept the risks and benefits of new treatments for chronic hepatitis C virus infection. *The patient*, 5, 265-78.
- [74] Kawamoto, J. K., Smith, J. P. & Han, S.-H. B. Management of HCV Treatment-related Side-effects, Toxicity, and Drug-interactions. *NAJMS*, 7, 33-37.
- [75] Koh, C., Heller, T., Haynes-Williams, V., et al. 2013. Long-term outcome of chronic hepatitis C after sustained virological response to interferon-based therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 37, 887-94.
- [76] Krishnan, S. M. & Dixit, N. M. 2011. Ribavirin-induced anemia in hepatitis C virus patients undergoing combination therapy. *PLoS computational biology*, 7, e1001072.
- [77] Kuboki, M., Iino, S., Okuno, T., et al. 2007. Peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 22, 645-52.
- [78] Kumada, H., Toyota, J., Okanou, T., et al. 2012. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol*, 56, 78-84.
- [79] Kwo, P. Y., Lawitz, E. J., McCone, J., et al. 2010. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*, 376, 705-16.
- [80] Labarga, P., Barreiro, P., da Silva, A., et al. 2012. Comparison of high ribavirin induction versus standard ribavirin dosing, plus peginterferon-alpha for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PERICO trial. *The Journal of infectious diseases*, 206, 961-8.
- [81] Lagging, M., Langeland, N., Pedersen, C., et al. 2008. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology*, 47, 1837-45.

- [82] Laguno, M., Cifuentes, C., Murillas, J., et al. 2009. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology*, 49, 22-31.
- [83] Lange, S., Kaiser, T., Beatrice-Schüler, Y., et al. 2010. Bewertung der klinischen Relevanz bei der Nutzenbewertung. Ein formalisiertes Vorgehen zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden auf Skalen. IQWiG im Dialog 2010 [online]. Verfügbar:  
[https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_im\\_Dialog\\_2010\\_Stefan\\_Lange.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_im_Dialog_2010_Stefan_Lange.pdf)  
[Aufgerufen am 17.07.2014].
- [84] Langlet, P., D'Heygere, F., Henrion, J., et al. 2009. Clinical trial: a randomized trial of pegylated-interferon-alpha-2a plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naive or relapsing chronic hepatitis C patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 30, 352-63.
- [85] Lauer, G. M. & Walker, B. D. 2001. Hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*, 345, 41-52.
- [86] Lawitz, E., Mangia, A., Wyles, D., et al. 2013. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *The New England journal of medicine*, 368, 1878-87.
- [87] Lee, Y. A. & Friedman, S. L. 2014. Reversal, maintenance or progression: What happens to the liver after a virologic cure of hepatitis C? *Antiviral research*.
- [88] Liu, C. H., Liu, C. J., Lin, C. L., et al. 2008. Pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment-naive Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 47, 1260-9.
- [89] Macartney, M. J., Irish, D., Bridge, S. H., et al. 2014. Telaprevir or boceprevir based therapy for chronic hepatitis C infection: Development of resistance-associated variants in treatment failure. *Antiviral research*, 105C, 112-117.
- [90] Mangia, A., Bandiera, F., Montalto, G., et al. 2010. Individualized treatment with combination of Peg-interferon alpha 2b and ribavirin in patients infected with HCV genotype 3. *J Hepatol*, 53, 1000-5.
- [91] Manns, M., Zeuzem, S., Sood, A., et al. 2011. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 55, 554-63.
- [92] Manns, M. P., McHutchison, J. G., Gordon, S. C., et al. 2001. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*, 358, 958-65.
- [93] Manns, M. P., Wedemeyer, H. & Cornberg, M. 2006. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut*, 55, 1350-9.
- [94] Manns, M. P., Pockros, P. J., Norkrans, G., et al. 2013. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon alpha-2b or peginterferon alpha-2b, alone or in combination with ribavirin. *Journal of viral hepatitis*, 20, 524-9.
- [95] Manos, M. M., Darbinian, J., Rubin, J., et al. 2013. The effect of hepatitis C treatment response on medical costs: a longitudinal analysis in an integrated care setting. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*, 19, 438-47.
- [96] Marcellin, P., Gish, R. G., Gitlin, N., et al. 2010. Safety and efficacy of viremide versus ribavirin in ViSER2: randomized, double-blind study in therapy-naive hepatitis C patients. *J Hepatol*, 52, 32-8.

- [97] Marcellin, P., Forns, X., Goeser, T., et al. 2011. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 140, 459-468 e1; quiz e14.
- [98] Martinot-Peignoux, M., Stern, C., Maylin, S., et al. 2010. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology*, 51, 1122-6.
- [99] Maruoka, D., Imazeki, F., Arai, M., et al. 2012. Long-term cohort study of chronic hepatitis C according to interferon efficacy. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 27, 291-9.
- [100] Mauss, S., Boeker, K. H. W., Eisenbach, C., et al. 2013. Real-world efficacy and safety of telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin: interim analysis from the German non-interventional PAN study. In: *Pegasys® Non-Interventional Studies: Results of the AWB I-III and the PAN study (ML25724). Publication Book – 2004-2013* [Online]. Verfügbar: <http://www.gastromed-bng.de/aerzte-infos-des-verbandes.html?id=1693&referer=%2Faerzte-infos-des-verbandes.html>.
- [101] McHutchison, J. G., Everson, G. T., Gordon, S. C., et al. 2009a. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*, 360, 1827-38.
- [102] McHutchison, J. G., Lawitz, E. J., Shiffman, M. L., et al. 2009b. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *The New England journal of medicine*, 361, 580-93.
- [103] McHutchison, J. G., Manns, M. P., Muir, A. J., et al. 2010. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *The New England journal of medicine*, 362, 1292-303.
- [104] Meyer-Wyss, B., Rich, P., Egger, H., et al. 2006. Comparison of two PEG-interferon alpha-2b doses (1.0 or 1.5 microg/kg) combined with ribavirin in interferon-naive patients with chronic hepatitis C and up to moderate fibrosis. *Journal of viral hepatitis*, 13, 457-65.
- [105] Miyase, S., Haraoka, K., Ouchida, Y., et al. 2012. Randomized trial of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus peginterferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in Japanese patients. *Journal of gastroenterology*, 47, 1014-21.
- [106] Modabbernia, A., Poustchi, H. & Malekzadeh, R. 2013. Neuropsychiatric and psychosocial issues of patients with hepatitis C infection: a selective literature review. *Hepatitis monthly*, 13, e8340.
- [107] Montalto, G., Cervello, M., Giannitrapani, L., et al. 2002. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 963, 13-20.
- [108] Moog, G., Schober, A., Antoni, C., et al. 2013. Real-world efficacy and safety of boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive patients: interim analysis from the German non-interventional PAN study. In: *Pegasys® Non-Interventional Studies: Results of the AWB I-III and the PAN study (ML25724). Publication Book – 2004-2013* [Online]. Verfügbar: <http://www.gastromed-bng.de/aerzte-infos-des-verbandes.html?id=1693&referer=%2Faerzte-infos-des-verbandes.html>.
- [109] Morgan, T. R., Ghany, M. G., Kim, H. Y., et al. 2010. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*, 52, 833-44.

- [110] Morisco, F., Granata, R., Stroffolini, T., et al. 2013. Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World journal of gastroenterology : WJG*, 19, 2793-8.
- [111] MSD SHARP & DOHME GMBH 2014a. Fachinformation Victrelis (Boceprevir), Stand März 2014.
- [112] MSD SHARP & DOHME GMBH 2014b. Fachinformation REBETOL, Stand April 2014.
- [113] MSD SHARP & DOHME GMBH 2014c. Fachinformation PegIntron, Stand Mai 2014.
- [114] Muir, A. J., Poordad, F. F., McHutchison, J. G., et al. 2011. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. *Hepatology*, 54, 1538-46.
- [115] Negro, F. 2014. Hepatitis C in 2013: HCV causes systemic disorders that can be cured. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 11, 77-8.
- [116] Nelson, D. R., Benhamou, Y., Chuang, W. L., et al. 2010. Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon-alpha in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3. *Gastroenterology*, 139, 1267-76.
- [117] Nelson, D. R., Zeuzem, S., Andreone, P., et al. 2012. Balapiravir plus peginterferon alfa-2a (40KD)/ribavirin in a randomized trial of hepatitis C genotype 1 patients. *Ann Hepatol*, 11, 15-31.
- [118] Nevens, F., Van Vlierberghe, H., D'Heygere, E., et al. 2010. A randomized, open-label, multicenter study evaluating the efficacy of peginterferon alfa-2a versus interferon alfa-2a, in combination with ribavirin, in naive and relapsed chronic hepatitis C patients. *Acta gastro-enterologica Belgica*, 73, 223-8.
- [119] Niederau, C., Hüppe, D., Zehnter, E., et al. 2012. Chronic hepatitis C: treat or wait? Medical decision making in clinical practice. *World journal of gastroenterology : WJG*, 18, 1339-47.
- [120] Nimer, A. & Mouch, A. 2012. Vitamin D improves viral response in hepatitis C genotype 2-3 naive patients. *World journal of gastroenterology : WJG*, 18, 800-5.
- [121] Pearlman, B. L. & Traub, N. 2011. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52, 889-900.
- [122] Perry, C. M. 2012. Telaprevir: a review of its use in the management of genotype 1 chronic hepatitis C. *Drugs*, 72, 619-41.
- [123] Pfeiffer, K.-H. & Sarrazin, C. 2014. *Re-Therapie nach Tripleversagen, was ist zu beachten?* [Online]. Adresse: <http://www.hepatitisandmore.de/archiv/2013-2/1-re-therapie-nach-tripleversagen-was-ist-zu-beachten.shtml> [Aufgerufen am 14.04.2014].
- [124] Pianko, S., Zeuzem, S., Chuang, W. L., et al. 2012. Randomized trial of albinterferon alfa-2b every 4 weeks for chronic hepatitis C virus genotype 2/3. *Journal of viral hepatitis*, 19, 623-34.
- [125] Poniachik J. 2006. Management of adverse reactions to chronic hepatitis C treatment. *Annals of Hepatology*, 5 (Suppl.1), 67-68.
- [126] Poordad, F., Lawitz, E., Shiffman, M. L., et al. 2010. Virologic response rates of weight-based taribavirin versus ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*, 52, 1208-15.

- [127] Poordad, F., McCone, J., Jr., Bacon, B. R., et al. 2011. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*, 364, 1195-206.
- [128] Poynard, T., Imbert-Bismut, F., Munteanu, M., et al. 2004. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comparative hepatology*, 3, 8.
- [129] Reiser, M., Haverkamp, A., Dintsios, M., et al. 2007. [Quality of care and health economics in occupationally acquired hepatitis C in German health care workers between 1993 and 2004]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 132, 1743-7.
- [130] Robert Koch-Institut (RKI). 2013. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland - Virushepatitis C im Jahre 2012. *Epidemiologisches Bulletin* [Online], Nr. 30. Verfügbar: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/30\\_13.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/30_13.pdf?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 24.04.2014].
- [131] Roberts, S. K., Weltman, M. D., Crawford, D. H., et al. 2009. Impact of high-dose peginterferon alfa-2A on virological response rates in patients with hepatitis C genotype 1: a randomized controlled trial. *Hepatology*, 50, 1045-55.
- [132] Roche Pharma AG 2012. Fachinformation Copegus, Stand Juli 2012.
- [133] Roche Pharma AG 2013. Fachinformation Pegasys, Stand Oktober 2013.
- [134] Rodriguez-Torres, M., Slim, J., Bhatti, L., et al. 2012. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV clinical trials*, 13, 142-52.
- [135] Rossignol, J. F., Elfert, A., El-Gohary, Y., et al. 2009. Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin. *Gastroenterology*, 136, 856-62.
- [136] Rumi, M. G., Aghemo, A., Prati, G. M., et al. 2010. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 138, 108-15.
- [137] Rutter, K., Hofer, H., Beinhardt, S., et al. 2013. Durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon-alpha2a/ribavirin in combination with a direct-acting anti-viral. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 38, 118-23.
- [138] Santantonio, T., Sinisi, E., Guastadisegni, A., et al. 2003. Natural course of acute hepatitis C: a long-term prospective study. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 35, 104-13.
- [139] Sarkar, S., Jiang, Z., Evon, D. M., et al. 2012. Fatigue before, during and after antiviral therapy of chronic hepatitis C: results from the Virahep-C study. *J Hepatol*, 57, 946-52.
- [140] Sarrazin, C., Berg, T., Ross, R. S., et al. 2010. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]. *Z Gastroenterol*, 48, 289-351.
- [141] Sarrazin, C., Berg, T., Cornberg, M., et al. 2012. [Expert opinion on boceprevir- and telaprevir-based triple therapies of chronic hepatitis C]. *Z Gastroenterol*, 50, 57-72.
- [142] Sarrazin, C., Berg, T., Buggisch, P., et al. 2014. *Aktuelle Empfehlung der DGVS und des bng zur Therapie der chronischen Hepatitis C* [Online]. Adresse: [http://www.dgvs.de/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Empfehlung-Therapie-HepatitisC-DGVS-bng-09.06.2014.pdf](http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Empfehlung-Therapie-HepatitisC-DGVS-bng-09.06.2014.pdf).

- [143] Schaefer, M., Sarkar, R., Knop, V., et al. 2012. Escitalopram for the prevention of peginterferon-alpha2a-associated depression in hepatitis C virus-infected patients without previous psychiatric disease: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 157, 94-103.
- [144] Schäfer, M. 2006. Management psychiatrischer Nebenwirkungen bei HCV-Therapie. *Hepatitis&More*, 1, 13-15.
- [145] Schmidt, W. N., Nelson, D. R., Pawlotsky, J. M., et al. 2013. Direct-Acting Antiviral Agents and the Path to Interferon Independence. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*.
- [146] Schneider, M. D. & Sarrazin, C. 2014. Therapien bei Hepatitis C. *Gastroenterologie up2date*, 10, 95-112.
- [147] Schöttker, B., Lühmann, D., Boukhemair, D., et al. 2009. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren.
- [148] Sherman, K. E., Flamm, S. L., Afdhal, N. H., et al. 2011. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*, 365, 1014-24.
- [149] Shiffman, M. L., Suter, F., Bacon, B. R., et al. 2007. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *The New England journal of medicine*, 357, 124-34.
- [150] Signorovitch, J. E., Wu, E. Q., Yu, A. P., et al. 2010. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *PharmacoEconomics*, 28, 935-45.
- [151] Singal, A. G., Volk, M. L., Jensen, D., et al. 2010a. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 8, 280-8, 288 e1.
- [152] Singal, A. G., Dharia, T. D., Malet, P. F., et al. 2013. Long-term benefit of hepatitis C therapy in a safety net hospital system: a cross-sectional study with median 5-year follow-up. *BMJ open*, 3, e003231.
- [153] Singal, A. K., Singh, A., Jaganmohan, S., et al. 2010b. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 8, 192-9.
- [154] Sjogren, M. H., Sjogren, R., Jr., Lyons, M. F., et al. 2007. Antiviral response of HCV genotype 1 to consensus interferon and ribavirin versus pegylated interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci*, 52, 1540-7.
- [155] Spengler, U., Schober, A., John, C., et al. 2013. Real-world efficacy of boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-experienced patients: interim analysis from the German non-interventional PAN study. In: *Pegasys® Non-Interventional Studies: Results of the AWB I-III and the PAN study (ML25724)*. Publication Book – 2004-2013 [Online]. Verfügbar: <http://www.gastromed-bng.de/aerzte-infos-des-verbandes.html?id=1693&referer=%2Faerzte-infos-des-verbandes.html>.
- [156] Sulkowski, M. S., Gardiner, D. F., Rodriguez-Torres, M., et al. 2014. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *The New England journal of medicine*, 370, 211-21.

- [157] Swain, M. G., Lai, M. Y., Shiffman, M. L., et al. 2010. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*, 139, 1593-601.
- [158] Torriani, F. J., Rodriguez-Torres, M., Rockstroh, J. K., et al. 2004. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *The New England journal of medicine*, 351, 438-50.
- [159] Toshikuni, N., Arisawa, T. & Tsutsumi, M. 2014. Hepatitis C-related liver cirrhosis - strategies for the prevention of hepatic decompensation, hepatocarcinogenesis, and mortality. *World journal of gastroenterology : WJG*, 20, 2876-2887.
- [160] van der Meer, A. J., Veldt, B. J., Feld, J. J., et al. 2012. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 308, 2584-93.
- [161] Wantuck, J. M., Ahmed, A. & Nguyen, M. H. 2014. Review article: the epidemiology and therapy of chronic hepatitis C genotypes 4, 5 and 6. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 39, 137-47.
- [162] Wedemeyer, H., Jackel, E., Wiegand, J., et al. 2004. Whom? When? How? Another piece of evidence for early treatment of acute hepatitis C. *Hepatology*, 39, 1201-3.
- [163] World Health Organization. 2002. Hepatitis C. Verfügbar: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf?ua=1> [Aufgerufen am 24.07.2014].
- [164] Younossi, Z. M., Stepanova, M., Nader, F., et al. 2013. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 37, 647-52.
- [165] Yu, M. L., Dai, C. Y., Huang, J. F., et al. 2007. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut*, 56, 553-9.
- [166] Yu, M. L., Dai, C. Y., Huang, J. F., et al. 2008. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology*, 47, 1884-93.
- [167] Zeuzem, S., Sulkowski, M. S., Lawitz, E. J., et al. 2010. Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon-alpha in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. *Gastroenterology*, 139, 1257-66.
- [168] Zeuzem, S., Andreone, P., Pol, S., et al. 2011. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *The New England journal of medicine*, 364, 2417-28.
- [169] Zignego, A. L., Ferri, C., Pileri, S. A., et al. 2007. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 39, 2-17.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>24</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>24</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02. Juli 2014	
Zeitsegment	bis Januar 2014	
Suchfilter	keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/	1750
2	exp Hepacivirus/	881
3	hepatitis c virus.mp.	1524
4	hepacivirus.mp.	890
5	HCV.mp.	2484
6	HCV*.mp.	2547
7	hep*c.mp.	10330
8	hep* c.mp.	3749
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	12778
10	daclatasvir.mp.	10
11	„790052“.mp.	14
12	BMS790052.mp.	1
13	BMS-790052.mp.	14
14	BMS 790052.mp.	14
15	10 or 11 or 12 or 13 or 14	22
16	9 and 15	22

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE® without Revisions	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02. Juli 2014	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to March Week 2 2014	
<b>Suchfilter</b>	keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Hepatitis C/	46662
2	exp Hepacivirus/	23362
3	Hep*C.mp.	241317
4	Hep* C.mp.	60113
5	Hepacivirus.mp.	23370
6	hepatitis c virus.mp.	34275
7	HCV.mp.	35598
8	HCV*.mp.	35966
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	298501
10	Daclatasvir.mp.	47
11	„790052“.mp.	69
12	BMS 790052.mp.	68
13	BMS-790052.mp.	68
14	10 or 11 or 12 or 13	84
15	9 and 14	81

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02. Juli 2014	
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 19. März 2014	
<b>Suchfilter</b>	keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp hepatitis C/	74105
2	exp Hepatitis C virus/	43553
3	hep*C.mp.	407332
4	hep* C.mp.	98954
5	hepatitis c virus.mp.	58872
6	hepacivirus.mp.	155
7	HCV.mp.	59213
8	HCV*.mp.	59827
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	437822
10	exp daclatasvir/	416
11	daclatasvir.mp.	425
12	„790052“.mp.	257
13	BMS790052.mp.	7
14	BMS-790052.mp.	256
15	BMS 790052.mp.	256
16	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	538
17	9 and 16	531

**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****Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel**

Für die Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel siehe Anhang 4-A1.

**Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie - MAIC**

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Datum der Suche	10. Juni 2014	
Suchbegriffe		Ergebnis
(((genotype\$ or GT) adj2 ("1" or "1a" or "1b" or "one")) and ((hepatitis and C) or HCV or hepacivirus) and ((TVR or telaprevir or VX-950 or VX?950) or (BOC or boceprevir or SCH-503034 or SCH?503034)) and (ribavirin and (pegylated interferon or PEG-IFN\$ or PEGIFN\$ or Peg IFN\$ or Peginterferon alfa or pegylated interferon-alpha))).mp.		59

Datenbankname	EMBASE	
Datum der Suche	10. Juni 2014	
Suchbegriffe		Ergebnis
(((genotype\$ or GT) adj2 ("1" or "1a" or "1b" or "one")) and ((hepatitis and C) or HCV or hepacivirus) and ((TVR or telaprevir or VX-950 or VX?950) or (BOC or boceprevir or SCH-503034 or SCH?503034)) and (ribavirin and (pegylated interferon or PEG-IFN\$ or PEGIFN\$ or Peg IFN\$ or Peginterferon alfa or pegylated interferon-alpha))).mp.		948

Datenbankname	Medline	
Datum der Suche	10. Juni 2014	
Suchbegriffe		Ergebnis
(((genotype\$ or GT) adj2 ("1" or "1a" or "1b" or "one")) and ((hepatitis and C) or HCV or hepacivirus) and ((TVR or telaprevir or VX-950 or VX?950) or (BOC or boceprevir or SCH-503034 or SCH?503034)) and (ribavirin and (pegylated interferon or PEG-IFN\$ or PEGIFN\$ or Peg IFN\$ or Peginterferon alfa or pegylated interferon-alpha))).mp.		312

**Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Bayes-Benchmarking-Analyse**

Datenbankname	PubMed	
Datum der Suche	März 2012	
Suchfilter	Publikationen zwischen 2000 und 2011	
Suchbegriffe		Ergebnis
HCV AND randomized controlled clinical trials		276

Datenbankname	PubMed	
Datum der Suche	März 2013	
Suchfilter	Publikationen zwischen 2011 und 2012	
Suchbegriffe		Ergebnis
(clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) AND (Hepatitis C[All Fields] OR HCV[All Fields] OR hepatitis C[All Fields] OR chronic hepatitis C[All Fields] OR hepatitis C virus[All Fields] OR hepatitis C, chronic[All Fields]) AND (antiviral[All Fields] OR antivirals[All Fields] OR agents, antiviral[All Fields] OR antiviral agents[All Fields] OR antiviral drugs[All Fields] OR drugs, antiviral[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2011/01/01"[PDAT] : "2012/12/31"[PDAT]) AND Humans[Mesh] AND English[lang])		660

**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:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.07.2014
<b>Suchstrategie</b>	Hepatitis C [Conditions] AND (daclatasvir OR BMS-790052) [Interventions]
<b>Treffer</b>	43

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.07.2014
<b>Suchstrategie</b>	Hepatitis C [Conditions] AND (daclatasvir OR BMS-790052) [Interventions]
<b>Treffer</b>	127 records for 50 trials

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.07.2014
<b>Suchstrategie</b>	Hepatitis C AND (daclatasvir OR BMS-790052)
<b>Treffer</b>	19

<b>Studienregister</b>	PharmNet.bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.07.2014
<b>Suchstrategie</b>	?BMS-790052? [Active substance] ODER ?daclatasvir? [Active substance] UND Hepatitis C [Medical condition]
<b>Treffer</b>	11

#### **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**

Für die Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel siehe Anhang 4-B1.

### 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 4-243: Nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossene Publikationen - Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
[1]	Hepatitis C – Daclatasvir. Manufacturing Chemist. 2012;83(2):26.	Falscher Publikationstyp
[2]	Garber K. Hepatitis C: Move over interferon. Nature Biotechnology. 2011;29(11):963-966.	Falscher Publikationstyp
[3]	Schmitz J. BMS-790052 A forthcoming oral hepatitis C antiviral agent in the pipeline. [German] BMS-790052 - ein oral verfügbares Hepatitis-C-Virustatikum in der Pipeline. 2011;40(1):8-9.	Falscher Publikationstyp
[4]	Sulkowski M. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. 2014. N Engl J Med. 16;370(3):211-21	Falsche Kontrollgruppe

#### 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****Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-244: Nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossene Publikationen - Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
[1]	Hepatitis C – Daclatasvir. Manufacturing Chemist. 2012;83(2):26.	Falscher Publikationstyp
[2]	Garber K. Hepatitis C: Move over interferon. Nature Biotechnology. 2011;29(11):963-966.	Falscher Publikationstyp
[3]	Schmitz J. BMS-790052 A forthcoming oral hepatitis C antiviral agent in the pipeline. [German] BMS-790052 - ein oral verfügbares Hepatitis-C-Virustatikum in der Pipeline. 2011;40(1):8-9.	Falscher Publikationstyp

**Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie - MAIC**

Nicht verfügbar.

**Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Bayes-Benchmarking-Analyse**

Tabelle 4-245: Nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossene Publikationen - Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-129)
[4]	Buti, M. Randomized Trial of Peginterferon alfa-2b and Ribavirin for 48 or 72 Weeks in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1 and Slow Virologic Response. Hepatology. 2010; 52 (4): 1201-1207	Falscher Studientyp
[5]	Angelico, M. Peginterferon $\alpha$ -2a and ribavirin versus peginterferon $\alpha$ -2a monotherapy in early virological responders and peginterferon $\alpha$ -2a and ribavirin versus peginterferon $\alpha$ -2a, ribavirin and amantadine triple therapy in early virological nonresponders: the SMIEC II trial in naive patients with chronic hepatitis C. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2008, 20:680–687	Falsche Intervention
[6]	Zeuzem, S. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with	Falscher Studientyp

	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-129)
	chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. <i>Journal of Hepatology</i> 44 (2006) 97–103	
[7]	Ferenci, P. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. <i>Journal of Hepatology</i> 43 (2005) 425–433	Falscher Studientyp
[8]	Mangia, M. Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin for 12 vs. 24 Weeks in HCV Genotype 2 or 3. <i>N Engl J Med</i> 2005;352:2609-17.	Falsche Intervention
[9]	Bruno, S. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. <i>Journal of Hepatology</i> 41 (2004) 474–481	Falsche Intervention
[10]	Laguno, M. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. <i>AIDS</i> 2004, 18:F27–F36	Falsche Intervention
[11]	Heathcote, E. J. Peginterferon alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis C and Cirrhosis. <i>N Engl J Med</i> 2000;343:1673-80	Falsche Intervention
[12]	Zeuzem, S. Peginterferon alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis C. <i>N Engl J Med</i> 2000;343: 1666-72	Falsche Intervention
[13]	Ramos, B. Critical role of ribavirin for the achievement of early virological response to HCV therapy in HCV/HIV-coinfected patients. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 2007, 14, 387–391	Falscher Studientyp
[14]	Sarrazin, C. SCH 503034, a Novel Hepatitis C Virus Protease Inhibitor, Plus Pegylated Interferon $\alpha$ -2b for Genotype 1 Nonresponders. <i>Gastroenterology</i> 2007;132:1270–1278	Falscher Studientyp
[15]	Reiser, M. Antiviral Efficacy of NS3-Serine Protease Inhibitor BILN-2061 in Patients With Chronic Genotype 2 and 3 Hepatitis C. <i>Hepatology</i> 2005;41:832-835	Falscher Studientyp
[16]	Gane, E. J. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. <i>Lancet</i> 2010; 376: 1467–75	Falscher Studientyp
[17]	Kamal, S. M. Peginterferon $\alpha$ -2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment	Falsche Patientenpopulation

	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-129)
	duration and viral kinetics on sustained virological response. Gut 2005;54:858–866	
[18]	Mathew, A. Sustained Viral Response to Pegylated Interferon $\alpha$ -2b and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Refractory to Prior Treatment. Dig Dis Sci (2006) 51:1956–1961	Falsche Patientenpopulation
[19]	Jacobson, I. M. A Randomized Trial of Pegylated Interferon $\alpha$ -2b Plus Ribavirin in the Retreatment of Chronic Hepatitis C. Am J Gastroenterol 2005;100:2453–2462	Falsche Patientenpopulation
[20]	Ciancio, A. A randomized trial of pegylated-interferon- $\alpha$ 2a plus ribavirin with or without amantadine in the re-treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to standard interferon and ribavirin 2006. Aliment Pharmacol Ther 24, 1079–1086	Falsche Patientenpopulation
[21]	Manns, M. P. Vaniprevir With Pegylated Interferon Alpha-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C: A Randomized Phase II Study. Hepatology 2012;56:884-893	Falscher Studientyp
[22]	Kondo, C. An open-label randomized controlled study of pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C with versus without fluvastatin. Journal of Viral Hepatitis, 2012, 19, 615–622	Falsche Patientenpopulation
[23]	Mach, T. H. Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. Pol Arch Med Wewn. 2011; 121 (12): 434-440	Falsche Patientenpopulation
[24]	Yu, J.-W. The effect of metformin on the efficacy of antiviral therapy in patients with genotype 1 chronic hepatitis C and insulin resistance. International Journal of Infectious Diseases 16 (2012) e436–e441	Falsche Patientenpopulation
[25]	Lee, S. S. Randomised clinical trial: the efficacy of treatment, guided by a shorter duration of response, using peginterferon alfa-2a plus ribavirin for hepatitis C virus other than genotypes 2 or 3. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 37–47	Falscher Studientyp
[26]	de Knecht R. J. Randomised clinical trial: escitalopram for the prevention of psychiatric adverse events during treatment with peginterferon-alfa-2a and ribavirin for chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 1306–1317	Falsche Patientenpopulation

	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-129)
[27]	Malaguarnera M. The Supplementation of Acetyl-L-Carnitine Decreases Fatigue and Increases Quality of Life in Patients with Hepatitis C Treated with Pegylated Interferon- $\alpha$ 2b Plus Ribavirin. <i>Journal of Interferon &amp; Cytokine Research</i> , 2011; 31 (9): 653-659	Falsche Patientenpopulation
[28]	Malaguarnera M. L-carnitine supplementation improves hematological pattern in patients affected by HCV treated with Peg interferon- $\alpha$ 2b plus ribavirin. <i>World J Gastroenterol</i> 2011 October 21; 17(39): 4414-4420	Falsche Patientenpopulation

#### 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

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>EU-CTR</b>			
(1)	2011-005287-21	A Long-Term Follow-up Study of Subjects Who Participated in a Clinical Trial in Which Asunaprevir (BMS-650032) and/or Daclatasvir (BMS-790052) Was Administered for the Treatment of Chronic Hepatiti.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005287-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005287-21</a>	Falscher Studientyp
(2)	2013-002726-23	Phase 2, Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Tolerability of the Combination of Simeprevir (TMC435), Daclatasvir (BMS-790052) and Ribavirin (RBV) in Patients.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002726-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002726-23</a>	Falsche Intervention
(3)	2011-004237-14	A Phase 3 Evaluation of BMS-790052 (Daclatasvir) Compared with Telaprevir in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis-C Revised Prot.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004237-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004237-14</a>	Falsche Intervention
(4)	2011-003067-30	A Phase 3, Open Label Study of Safety and Efficacy with BMS-790052 plus Peg-Interferon Alfa 2a and Ribavirin in Previously Untreated HCV Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus (HIV) .... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003067-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003067-30</a>	Falsche Population
(5)	2011-000836-27	An Open-Label Re-treatment Study with Peg-Interferon Alfa-2a, Ribavirin and BMS-790052 With or Without BMS-650032 for Subjects With Chronic Hepatitis C Revised Protocol Number 05; Incorporates Ame.... EU-CTR. [Zugriffsdatum:	Falsche Population

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
		03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000836-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000836-27</a>	
(6)	2011-005409-65	A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir in Combination with Peginterferon Lambda-1a and Ribavirin (RBV) or Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a and RBV in Patients with Chronic Hepatiti.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005409-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005409-65</a>	Falsche Intervention
(7)	2012-000070-28	A Phase 2, Open-Label Study of Daclatasvir (BMS-790052) and TMC435 in Combination With or Without Ribavirin (RBV) For Treatment-Naive Subjects or Null Responders to Prior Peginterferon Alfa (PegIFN.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000070-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000070-28</a>	Falsche Intervention
(8)	2011-005446-35	A Phase 3 Study with Asunaprevir and Daclatasvir (DUAL) for Null or Partial Responders to Peginterferon Alfa and Ribavirin (P/R), Intolerant or Ineligible to P/R Subjects and Treatment- Naive Subje.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005446-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005446-35</a>	Falsche Intervention
(9)	2011-005422-21	A Phase 3, Open-Label Study with Asunaprevir and Daclatasvir Plus Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) (P/R) (QUAD) for Subjects Who Are Null or Partial Responders to Peginterfer.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005422-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005422-21</a>	Falsche Intervention
(10)	2011-004885-14	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Peginterferon Lambda-1a, with and without Daclatasvir, Compared to Peginterferon Alfa-2a, Each in Combina.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004885-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004885-14</a>	Falsche Intervention
(11)	2012-003280-22	Phase 3 open label study evaluating the efficacy and safety of pegylated interferon lambda-1a, in combination with ribavirin and daclatasvir, for treatment of chronic HCV infection with treatment n.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003280-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003280-22</a>	Falsche Intervention

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

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
(12)	2012-003463-22	MAGNITUDE - A Phase 3 Evaluation of the Safety and Efficacy of Lambda/RBV/DCV in Treatment Naïve Subjects with Chronic HCV Infection, who have Underlying Mild or Moderate Hemophilia or Patients who.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003463-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003463-22</a>	Falsche Intervention
(13)	2010-019378-34	A Phase 2B Study of BMS-790052 in Combination with Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infected Subjects Who are Null or Partial Responders to Prior Treatment with.... EU-CTR. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019378-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019378-34</a>	Falsche Population
(14)	2009-010149-29	A Phase 2a Study of BMS-790052 in Combination with Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Treatment Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. EU-CTR. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010149-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010149-29</a>	Falsche Population
(15)	2010-022568-11	A Phase 2B, randomized study to evaluate the safety and efficacy of Pegylated Interferon Lambda (BMS-914143) administered with Ribavirin plus a single direct antiviral agent (BMS-790052 or BMS-6500.... EU-CTR. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022568-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022568-11</a>	Falsche Intervention
(16)	2010-022408-28	A Phase 2B Pilot Study of Short-Term Treatment of BMS-790052 in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 2 or 3 Infection.. EU-CTR. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022408-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022408-28</a>	Falsche Population
(17)	2013-002991-42	Effect of ASV and DCV therapy on the quality of immune status in chronic HCV patients Investigator initiated research proposal nr. AI447-108. EU-CTR. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002991-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002991-42</a>	Falsche Intervention
<b>WHO ICTRP</b>			
(18)	NCT01995266	Phase III China GT 1b Interferon (IFN) Intolerant Prev Exclude Dual . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01995266">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01995266</a>	Falsche Intervention

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
		66	
(19)	NCT01973049	A Study of an Investigational Treatment Regimen of Daclatasvir(DCV)+Asunaprevir(ASV)+BMS-791325 in a Fixed Dose Combination(the Triple Regimen)With or Without Ribavirin(RBV)for 12 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus(HCV)Genotype 1 Infection in Subjects With Compensated Cirrhosis . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01973049">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01973049</a>	Falsche Intervention
(20)	NCT01938625	A Study of Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Tolerability, of the Combination of Simeprevir (TMC435), Daclatasvir (BMS-790052), and Ribavirin (RBV) in Patients With Recurrent Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection After Orthotopic Liver Transplantation . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01938625">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01938625</a>	Falsche Intervention
(21)	NCT01866930	Efficacy and Safety Study of Pegylated Interferon Lambda-1a With Ribavirin and Daclatasvir, to Treat naïve Subjects With Chronic HCV Genotypes 1, 2, 3, and 4 Who Are Co-infected With HIV . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01866930">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01866930</a>	Falsche Intervention
(22)	NCT01842451	A Phase 2 Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-135 and Daclatasvir in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Chronic Hepatitis C . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01842451">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01842451</a>	Falsche Intervention
(23)	NCT01830205	Pharmacokinetic and Safety Study of Daclatasvir in Patients With Renal Impairment . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01830205">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01830205</a>	Falsche Intervention
(24)	NCT01797848	Efficacy and Safety Evaluation of a Treatment Consisting of Peg Interferon Alfa + Ribavirin + Daclatasvir in HCV Genotype 1 and 4 Treatment naïve Patients . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01797848">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01797848</a>	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
(25)	NCT01741545	Safety and Efficacy Study in Subjects With Chronic HCV and Underlying Mild or Moderate Hemophilia . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01741545">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01741545</a>	Falsche Intervention
(26)	NCT01718145	A Phase 3, Comparative Study of Asunaprevir and Daclatasvir Combination Therapy Versus Telaprevir Therapy in Japanese HCV Subjects . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01718145">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01718145</a>	Falsche Intervention
(27)	NCT01718158	Efficacy and Safety Evaluation of a Regimen Consisting of Peginterferon Lambda-1a + Ribavirin + Daclatasvir (Lambda + RBV + DCV) in HCV Genotype 1b Treatment naïve Patients or Prior Relapsers to Peginterferon Alfa + Ribavirin (Alfa + RBV) Therapy . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01718158">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01718158</a>	Falsche Intervention
(28)	NCT01725542	Pilot Study to Assess the Efficacy of and Tolerance to a QUadruple Therapy to Treat HIV-HCV Coinfected Patients Previously Null Responders . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01725542">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01725542</a>	Falsche Intervention
(29)	NCT01629732	Phase 2b Study of BMS-986094 and Daclatasvir, With or Without Ribavirin for the Treatment of Patients With Chronic Hepatitis C . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01629732">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01629732</a>	Falsche Intervention
(30)	EUCTR2012-000070-28-HU	Study of Daclatasvir and TMC435 for subjects with genotype 1 chronic hepatitis C . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000070-28-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000070-28-HU</a>	Falsche Intervention
(31)	EUCTR2011-004885-14-GB	Safety and Efficacy Study of Pegylated Interferon Lambda with and without Daclatasvir, compared to Pegylated Interferon Alfa, plus Ribavirin in Subjects with Hepatitis C Genotype 2 and 3 . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004885-14-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004885-14-GB</a>	Falsche Intervention

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
(32)	NCT01581203	Phase III Hallmark DUAL: ASV+DCV (Nulls/Partials, Intolerants/Ineligibles. Naives) . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01581203">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01581203</a>	Falsche Intervention
(33)	NCT01573351	Phase III Hallmark QUAD: ASV+DCV+Peg+Rib (Nulls/Partials) . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01573351">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01573351</a>	Falsche Intervention
(34)	NCT01492426	Study Comparing BMS-790052 (Daclatasvir) to Telaprevir Combined With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Untreated Hepatitis C Patients . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01492426">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01492426</a>	Falsche Intervention
(35)	NCT01497834	A Phase 3 Study in Combination With BMS-790052 and BMS-650032 in Japanese Hepatitis C Virus (HCV) Patients . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01497834">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01497834</a>	Falsche Intervention
(36)	NCT01492504	Three-year Follow-up Study of Subjects Who Participated in a Previous Asunaprevir (BMS-650032) and/or Daclatasvir (BMS-790052) Chronic Hepatitis C Clinical Trial . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01492504">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01492504</a>	Falsche Intervention
(37)	NCT01471574	Safety and Efficacy Study of BMS-790052 Plus Peg-Interferon Alfa 2a and Ribavirin in Untreated Hepatitis C Patients Coinfected With HIV Virus . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01471574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01471574</a>	Falsche Population
(38)	NCT01455090	Study to Determine the Effectiveness and Safety of a Three Drug Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Infected Patients Not Previously Treated With Currently Available Medications . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01455090">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01455090</a>	Falsche Intervention
(39)	NCT01425970	Chronically-infected HCV Genotype 2 and 3 Treatment-naive Subjects: Part A: Safety and Efficacy of INX-08189 With Peg IFN Alfa-2a and Ribavirin. Part B: INX-08189 in Interferon Free Treatment With Daclatasvir and/or Ribavirin . ICTRP.	Falsche Intervention

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01425970">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01425970</a>	
(40)	EUCTR2011-000836-27-IE	Study with PegInterferon Alfa-2a, Ribavirin and BMS-790052 with or without BMS-650032 for participants in some HCV trials . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000836-27-IE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000836-27-IE</a>	Falsche Population
(41)	NCT01389323	BMS-790052 (Daclatasvir) Plus Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Black/African-Americans, Latinos and White/Caucasians With Hepatitis C . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01389323">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01389323</a>	Falsche Intervention
(42)	EUCTR2010-022568-11-DE	Phase 2 Safety Study of Pegylated Interferon Lambda plus single or 2 Direct Antiviral Agents with Ribarvirin . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022568-11-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022568-11-DE</a>	Falsche Intervention
(43)	EUCTR2010-022408-28-IT	A Phase 2B Pilot Study of Short-Term Treatment of BMS-790052 in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 2 or 3 Infection. - ND . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022408-28-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022408-28-IT</a>	Falsche Population
(44)	EUCTR2010-019378-34-DE	Study of the Anti-HCV Drug (BMS-790052) Combined With Peginterferon and Ribavirin in Patients Who Failed Prior Treatment . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019378-34-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019378-34-DE</a>	Falsche Population
(45)	NCT01051414	An Anti-viral Combination Study With Japanese Hepatitis C Infection (HCV) Subject . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01051414">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01051414</a>	Falsche Intervention
(46)	NCT01016912	Safety and Efficacy of BMS-790052 Plus Standard of Care in Japanese Patients (Pegylated-interferon Alpha-2b and Ribavirin) . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01016912">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01016912</a>	Falsche Population

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
(47)	NCT01017575	Safety and Efficacy of BMS-790052 Plus Standard of Care in Japanese Patients (Pegylated-interferon Alpha-2a and Ribavirin) . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01017575">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01017575</a>	Falsche Population
(48)	NCT01012895	Study to Determine the Effectiveness of Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Infected Patients Who Have Previously Failed Standard of Care . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01012895">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01012895</a>	Falsche Intervention
(49)	NCT00983957	Study to Assess the Effect of BMS-790052 on the Pharmacokinetics of Ortho Tri-Cyclen® in Healthy Female Subjects . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00983957">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00983957</a>	Falsche Intervention
(50)	NCT00904059	Drug-Drug Interaction Study in Healthy Subjects . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00904059">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00904059</a>	Falsche Intervention
(51)	EUCTR2009-010149-29-FR	A Phase 2a Study of BMS-790052 in Combination with Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Treatment Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010149-29-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010149-29-FR</a>	Falsche Population
(52)	NCT00663208	A Multiple Ascending Dose Study of BMS-790052 in Hepatitis C Virus (HCV) Infected Subjects . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00663208">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00663208</a>	Falsche Intervention
(53)	NCT00546715	A Single Ascending Dose Study of BMS-790052 in HCV Infected Subjects . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00546715">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00546715</a>	Falsche Intervention
(54)	NCT02161939	A Multicenter Treatment Protocol of Daclatasvir (BMS-790052) in Combination With Sofosbuvir for the Treatment of Post-Liver Transplant Subjects With Chronic Hepatitis C . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02161939">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02161939</a>	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
(55)	NCT02159352	Drug Interaction Study With Darunavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir and Daclatasvir . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02159352">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02159352</a>	Falsche Intervention
(56)	NCT02123654	UNITY 3: A Japanese Phase 3 Study of a Daclatasvir/Asunaprevir/BMS-791325 in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02123654">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02123654</a>	Falsche Intervention
(57)	NCT02104843	Drug Interaction Between Daclatasvir/Asunaprevir/BMS-791325 and Rosuvastatin . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 3.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02104843">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02104843</a>	Falsche Intervention
(58)	NCT02103569	Drug Interaction Study of an OCP (Norethindrone (ND) Acetate and Ethinyl Estradiol (EE))With a Combination of Daclatasvir (DCV) Asunaprevir (ASV) and BMS-791325 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02103569">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02103569</a>	Falsche Intervention
(59)	NCT02107365	Therapy With Asunaprevir, Daclatasvir, Ribavirin and Pegylated Interferon Alpha-2a in HCV Genotype 4-infected Patients Who Have Failed to a Previous Therapy With Peg-Interferon/Ribavirin (ANRS HC32 QUATTRO) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02107365">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02107365</a>	Falsche Intervention
(60)	NCT02097966	EU: A Multicenter Compassionate Use Program of Daclatasvir (BMS-790052) in Combination With Sofosbuvir With or Without Ribavirin for the Treatment of Subjects With Chronic Hepatitis C . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02097966">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02097966</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(61)	NCT02032901	Phase III Daclatasvir and Sofosbuvir for Genotype 3 Chronic HCV . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02032901">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02032901</a>	Keine Ergebnisse verfügbar; Falsche Population
(62)	NCT02032888	Phase III HIV/HCV Co-Infection Daclatasvir (DCV)+ Sofosbuvir (SOF) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02032888">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02032888</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(63)	NCT02032875	Phase III Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin in Cirrhotic Subjects and Subjects Post-liver Transplant . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02032875">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02032875</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(64)	EUCTR2013-002991-42-NL	Study in which the effects on the immune system are examined of 2 direct acting antiviral drugs during the treatment of chronic hepatitis C patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-002991-42-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-002991-42-NL</a>	Falsche Intervention

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
		3-002991-42-NL	
(65)	NCT01359644	Study to Determine the Safety and Effectiveness of Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Infected Patients Who Have Previously Not Been Treated With Standard of Care. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=NCT01359644">http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=NCT01359644</a>	Falsche Kontrollgruppe
<b>PharmNetBund</b>			
(66)	2012-003280-22 - 4039163	Phase 3 open label study evaluating the efficacy and safety of pegylated interferon lambda-1a, in combination with ribavirin and daclatasvir, for treatment of chronic HCV infection with treatment naïve genotypes 1, 2, 3 or 4 in subjects co-infected with HIV.Revised Protocol 01 - Incorporates Administrative Letter 01, Amendment 02+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0, dated 15-Apr-2013). [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Intervention
(67)	2011-005409-65 - 4038710	A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir in Combination with Peginterferon Lambda-1a and Ribavirin (RBV) or Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a and RBV in Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1b who are Treatment Naïve or Prior Relapsers to Alfa/RBV Therapy (The STRUCTURE Study) Revised Protocol 02, incorporating Amendment 06 (version 1.0, dated 20-Feb-2013)+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0, dated 21-Jun-12). [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Intervention
(68)	2012-000070-28 - 4038323	A Phase 2, Open-Label Study of Daclatasvir (BMS-790052) and TMC435 in Combination With or Without Ribavirin (RBV) For Treatment-Naïve Subjects or Null Responders to Prior Peginterferon Alfa (PegIFN)/RBV Therapy with Genotype 1 Chronic Hepatitis C+Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 - Site Specific (version 1.0, dated 14-May-12) Revised Protocol 01, incorporating Amendment 02. [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Intervention
(69)	2011-005446-35 - 4038283	A Phase 3 Study with Asunaprevir and Daclatasvir (DUAL) for Null or Partial Responders to Peginterferon Alfa and Ribavirin (P/R), Intolerant or Ineligible to P/R Subjects and Treatment- Naïve Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection Revised Protocol Number 03, Incorporates amendment 04 dated 14-Jun-2013. [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Intervention
(70)	2011-005422-21 - 4038187	A Phase 3, Open-Label Study with Asunaprevir and Daclatasvir Plus Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) (P/R) (QUAD) for Subjects Who Are Null or Partial Responders to Peginterferon Alfa 2a or 2b Plus Ribavirin with Chronic Hepatitis C Genotypes 1 or 4 Infection+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0, dated 13-Mar-12) Revised Protocol 02 incorporating Protocol Amendment 03. [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Intervention
(71)	2011-004237-	A Phase 3 Evaluation of BMS-790052 (Daclatasvir) Compared with Telaprevir in Combination with Peg-Interferon	Falsche Intervention

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
	14 - 4037911	Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis-C Revised Protocol 02 incorporating protocol amendment 03 (version 1.0 dated 22-Jan-13).+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 (version 1.0 dated 23-Nov-11). [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	
(72)	2011-005287-21 - 4037883	A Long-Term Follow-up Study of Subjects Who Participated in a Clinical Trial in Which Asunaprevir (BMS-650032) and/or Daclatasvir (BMS-790052) Was Administered for the Treatment of Chronic Hepatitis C Revised Protocol Number 03; Incorporates Amendment 04. [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Intervention
(73)	2011-003067-30 - 4037786	A Phase 3, Open Label Study of Safety and Efficacy with BMS-790052 plus Peg-Interferon Alfa 2a and Ribavirin in Previously Untreated HCV Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Hepatitis C Virus (HCV). Revised Protocol 01, incorporating Amendment 03.+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01, version 1.0 dated 06-Oct-11. [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Population
(74)	2011-000836-27 - 4037544	An Open-Label Re-treatment Study with Peg-Interferon Alfa-2a, Ribavirin and BMS-790052 With or Without BMS-650032 for Subjects With Chronic Hepatitis C Revised Protocol Number 05; Incorporates Amendment 10 and Administrative Letter 02. [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Intervention
(75)	2010-019378-34 - 4036441	A Phase 2B Study of BMS-790052 in Combination with Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infected Subjects Who are Null or Partial Responders to Prior Treatment with Peginterferon Alfa plus Ribavirin Therapy Revised Protocol Number 05, incorporating amendments 06+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0 dated 08-Jun-10). [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Population
(76)	2013-002726-23 - 4039400	Phase 2, Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Tolerability of the Combination of Simeprevir (TMC435), Daclatasvir (BMS-790052) and Ribavirin (RBV) in Patients with Recurrent Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection after Orthotopic Liver Transplantation. [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Intervention
<b>clinicaltrials.gov</b>			
(77)	NCT01842451	A Phase 2 Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-135 and Daclatasvir in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842451">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842451</a>	Falsche Intervention
(78)	NCT01938625	A Study of Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Tolerability, of the Combination of Simeprevir (TMC435), Daclatasvir (BMS-790052), and Ribavirin (RBV) in Patients With Recurrent Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection After Orthotopic Liver Transplantation. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter:	Falsche Intervention

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

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938625">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938625</a>	
(79)	NCT01492426	Study Comparing BMS-790052 (Daclatasvir) to Telaprevir Combined With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Untreated Hepatitis C Patients. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492426">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492426</a>	Falsche Population
(80)	NCT01497834	A Phase 3 Study in Combination With BMS-790052 and BMS-650032 in Japanese Hepatitis C Virus (HCV) Patients. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497834">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497834</a>	Falsche Intervention
(81)	NCT01628692	Study of Daclatasvir and TMC435 for Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01628692">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01628692</a>	Falsche Intervention
(82)	NCT01629732	Phase 2b Study of BMS-986094 and Daclatasvir, With or Without Ribavirin for the Treatment of Patients With Chronic Hepatitis C. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01629732">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01629732</a>	Falsche Intervention
(83)	NCT02123654	UNITY 3: A Japanese Phase 3 Study of a Daclatasvir/Asunaprevir/BMS-791325 in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02123654">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02123654</a>	Falsche Intervention
(84)	NCT01455090	Study to Determine the Effectiveness and Safety of a Three Drug Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Infected Patients Not Previously Treated With Currently Available Medications. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455090">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455090</a>	Falsche Intervention
(85)	NCT01257204	Study in Genotype 2/3 Subjects With Chronic Hepatitis C. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257204">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257204</a>	Falsche Population
(86)	NCT01389323	BMS-790052 (Daclatasvir) Plus Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Black/African-Americans, Latinos and White/Caucasians With Hepatitis C. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01389323">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01389323</a>	Falsche Population
(87)	NCT00663208	A Multiple Ascending Dose Study of BMS-790052 in Hepatitis C Virus (HCV) Infected Subjects. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter:	Falsche Intervention

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663208">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663208</a>	
(88)	NCT01973049	UNITY 2: A Study of an Investigational Treatment Regimen of DCV+ASV+BMS-791325 in a Fixed Dose Combination (the DCV 3DAA (Direct Acting Antiviral) Regimen) With or Without RBV for 12 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus(HCV)Genotype 1 Infection in Subjects With Compensated Cirrhosis. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973049">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973049</a>	Falsche Intervention
(89)	NCT01428063	Study With PegInterferon Alfa-2a, Ribavirin and BMS-790052 With or Without BMS-650032 for Participants in Some Hepatitis C Virus (HCV) Trials. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01428063">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01428063</a>	Falsche Population
(90)	NCT01616524	Safety and Efficacy Study of Pegylated Interferon Lambda With and Without Daclatasvir, Compared to Pegylated Interferon Alfa, Plus Ribavirin in Subjects With Hepatitis C Genotype 2 and 3. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01616524">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01616524</a>	Falsche Intervention
(91)	NCT01471574	Safety and Efficacy Study of BMS-790052 Plus Peg-Interferon Alfa 2a and Ribavirin in Untreated Hepatitis C Patients Coinfected With HIV Virus. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471574">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471574</a>	Falsche Population
(92)	NCT01012895	Study to Determine the Effectiveness of Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Infected Patients Who Have Previously Failed Standard of Care. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012895">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012895</a>	Falsche Intervention
(93)	NCT01051414	An Anti-viral Combination Study With Japanese Hepatitis C Infection (HCV) Subject. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051414">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051414</a>	Falsche Intervention
(94)	NCT02032901	Phase III Daclatasvir and Sofosbuvir for Genotype 3 Chronic HCV. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032901">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032901</a>	Falsche Population
(95)	NCT02032875	Phase III Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin in Cirrhotic Subjects and Subjects Post-liver Transplant. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032875">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032875</a>	Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
(96)	NCT00546715	A Single Ascending Dose Study of BMS-790052 in HCV Infected Subjects. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546715">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546715</a>	Falsche Intervention
(97)	NCT01797848	Efficacy and Safety Evaluation of a Treatment Consisting of Peg Interferon Alfa + Ribavirin + Daclatasvir in HCV Genotype 1 and 4 Treatment naïve Patients. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797848">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797848</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(98)	NCT00874770	Safety and Efficacy of BMS-790052 Plus Standard of Care (Pegylated-interferon Alpha and Ribavirin). <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874770">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874770</a>	Falsche Population
(99)	NCT01016912	Safety and Efficacy of BMS-790052 Plus Standard of Care in Japanese Patients (Pegylated-interferon Alpha-2b and Ribavirin). <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01016912">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01016912</a>	Falsche Population
(100)	NCT02032888	Phase III HIV/HCV Co-Infection Daclatasvir (DCV)+ Sofosbuvir (SOF). <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032888">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032888</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(101)	NCT01309932	Safety Study of Pegylated Interferon Lambda Plus Single or 2 Direct Antiviral Agents With Ribavirin. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309932">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309932</a>	Falsche Intervention
(102)	NCT01718158	Efficacy and Safety Evaluation of a Regimen Consisting of Peginterferon Lambda-1a + Ribavirin + Daclatasvir (Lambda + RBV + DCV) in HCV Genotype 1b Treatment naïve Patients or Prior Relapsers to Peginterferon Alfa + Ribavirin (Alfa + RBV) Therapy. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718158">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718158</a>	Falsche Intervention
(103)	NCT01995266	Phase III China GT 1b Interferon (IFN) Intolerant Prev Exclude Dual. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995266">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995266</a>	Falsche Intervention
(104)	NCT01795911	Safety Study of Pegylated Interferon Lambda Plus Single or 2 Direct Antiviral Agents With Ribavirin. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795911">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795911</a>	Falsche Intervention
(105)	NCT02175966	Short Duration Combination Therapy With Daclatasvir, Asunaprevir, BMS-791325 and Sofosbuvir in Subjects Infected With Chronic Hepatitis-C (FOURward Study).	Falsche Intervention

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
		clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175966">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175966</a>	
(106)	NCT01017575	Safety and Efficacy of BMS-790052 Plus Standard of Care in Japanese Patients (Pegylated-interferon Alpha-2a and Ribavirin). clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01017575">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01017575</a>	Falsche Population
(107)	NCT01170962	Study of the Anti-HCV Drug (BMS-790052) Combined With Peginterferon and Ribavirin in Patients Who Failed Prior Treatment. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01170962">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01170962</a>	Falsche Population
(108)	NCT01718145	A Phase 3, Comparative Study of Asunaprevir and Daclatasvir Combination Therapy Versus Telaprevir Therapy in Japanese HCV Subjects. clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718145">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718145</a>	Falsche Intervention
(109)	NCT01979939	UNITY 1: A Study of an Investigational Treatment Regimen of Daclatasvir (DCV) + Asunaprevir (ASV) + BMS-791325 in a Fixed Dose Combination (the DCV 3DAA (Direct Acting Antiviral) Regimen) for 12 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infection in Non-cirrhotic Subjects. clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979939">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979939</a>	Falsche Intervention
(110)	NCT01581203	Phase III Hallmark DUAL: ASV+DCV (Nulls/Partials, Intolerants/Ineligibles. Naives). clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01581203">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01581203</a>	Falsche Intervention
(111)	NCT01573351	Phase III Hallmark QUAD: ASV+DCV+Peg+Rib (Nulls/Partials). clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573351">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573351</a>	Falsche Intervention
(112)	NCT01425970	Chronically-infected HCV Genotype 2 and 3 Treatment-naive Subjects: Part A: Safety and Efficacy of INX-08189 With Peg IFN Alfa-2a and Ribavirin. Part B: INX-08189 in Interferon Free Treatment With Daclatasvir and/or Ribavirin. clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425970">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425970</a>	Falsche Intervention
(113)	NCT02107365	Therapy With Asunaprevir, Daclatasvir, Ribavirin and Pegylated Interferon Alpha-2a in HCV Genotype 4-infected Patients Who Have Failed to a Previous Therapy With Peg-Interferon/Ribavirin (ANRS HC32 QUATTRO). clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar	Falsche Intervention

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107365">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107365</a>	
(114)	NCT01866930	Efficacy and Safety Study of Pegylated Interferon Lambda-1a With Ribavirin and Daclatasvir, to Treat naïve Subjects With Chronic HCV Genotypes 1, 2, 3, and 4 Who Are Co-infected With HIV. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866930">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866930</a>	Falsche Intervention
(115)	NCT01741545	Safety and Efficacy Study in Subjects With Chronic HCV and Underlying Hemophilia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741545">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741545</a>	Falsche Intervention
(116)	NCT01359644	Study to Determine the Safety and Effectiveness of Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Infected Patients Who Have Previously Not Been Treated With Standard of Care. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359644">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359644</a>	Falsche Kontrollgruppe
(117)	NCT02170727	A Phase 3 Study of a Daclatasvir/Asunaprevir/BMS-791325 Fixed Dose Combination (FDC) in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02170727">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02170727</a>	Falsche Intervention

**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**

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>EU-CTR</b>			
(1)	2011-005287-21	A Long-Term Follow-up Study of Subjects Who Participated in a Clinical Trial in Which Asunaprevir (BMS-650032) and/or Daclatasvir (BMS-790052) Was Administered for the Treatment of Chronic Hepatiti.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005287-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005287-21</a>	Falscher Studientyp

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
(2)	2013-002726-23	Phase 2, Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Tolerability of the Combination of Simeprevir (TMC435), Daclatasvir (BMS-790052) and Ribavirin (RBV) in Patients.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002726-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002726-23</a>	Falsche Intervention
(3)	2011-004237-14	A Phase 3 Evaluation of BMS-790052 (Daclatasvir) Compared with Telaprevir in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis-C Revised Prot.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004237-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004237-14</a>	Falsche Intervention
(4)	2011-003067-30	A Phase 3, Open Label Study of Safety and Efficacy with BMS-790052 plus Peg-Interferon Alfa 2a and Ribavirin in Previously Untreated HCV Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus (HIV) .... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003067-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003067-30</a>	Falsche Population
(5)	2011-000836-27	An Open-Label Re-treatment Study with Peg-Interferon Alfa-2a, Ribavirin and BMS-790052 With or Without BMS-650032 for Subjects With Chronic Hepatitis C Revised Protocol Number 05; Incorporates Ame.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000836-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000836-27</a>	Falsche Population
(6)	2011-005409-65	A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir in Combination with Peginterferon Lambda-1a and Ribavirin (RBV) or Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a and RBV in Patients with Chronic Hepatiti.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005409-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005409-65</a>	Falsche Intervention
(7)	2012-000070-28	A Phase 2, Open-Label Study of Daclatasvir (BMS-790052) and TMC435 in Combination With or Without Ribavirin (RBV) For Treatment-Naive Subjects or Null Responders to Prior Peginterferon Alfa (PegIFN.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000070-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000070-28</a>	Falsche Intervention
(8)	2011-005446-35	A Phase 3 Study with Asunaprevir and Daclatasvir (DUAL) for Null or Partial Responders to Peginterferon Alfa and Ribavirin (P/R), Intolerant or Ineligible to P/R Subjects and	Falsche Intervention

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
		Treatment- Naive Subje.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005446-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005446-35</a>	
(9)	2011-005422-21	A Phase 3, Open-Label Study with Asunaprevir and Daclatasvir Plus Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) (P/R) (QUAD) for Subjects Who Are Null or Partial Responders to Peginterfer.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005422-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005422-21</a>	Falsche Intervention
(10)	2011-004885-14	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Peginterferon Lambda-1a, with and without Daclatasvir, Compared to Peginterferon Alfa-2a, Each in Combina.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004885-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004885-14</a>	Falsche Intervention
(11)	2012-003280-22	Phase 3 open label study evaluating the efficacy and safety of pegylated interferon lambda-1a, in combination with ribavirin and daclatasvir, for treatment of chronic HCV infection with treatment n.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003280-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003280-22</a>	Falsche Intervention
(12)	2012-003463-22	MAGNITUDE - A Phase 3 Evaluation of the Safety and Efficacy of Lambda/RBV/DCV in Treatment Naïve Subjects with Chronic HCV Infection, who have Underlying Mild or Moderate Hemophilia or Patients who.... EU-CTR. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003463-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003463-22</a>	Falsche Intervention
(13)	2010-019378-34	A Phase 2B Study of BMS-790052 in Combination with Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infected Subjects Who are Null or Partial Responders to Prior Treatment with.... EU-CTR. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019378-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019378-34</a>	Falsche Population
(14)	2009-010149-29	A Phase 2a Study of BMS-790052 in Combination with Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Treatment Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. EU-CTR. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010149-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010149-29</a>	Falsche Population

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
(15)	2010-022568-11	A Phase 2B, randomized study to evaluate the safety and efficacy of Pegylated Interferon Lambda (BMS-914143) administered with Ribavirin plus a single direct antiviral agent (BMS-790052 or BMS-6500.... EU-CTR. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022568-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022568-11</a>	Falsche Intervention
(16)	2010-022408-28	A Phase 2B Pilot Study of Short-Term Treatment of BMS-790052 in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 2 or 3 Infection.. EU-CTR. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022408-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022408-28</a>	Falsche Population
(17)	2013-002991-42	Effect of ASV and DCV therapy on the quality of immune status in chronic HCV patients Investigator initiated research proposal nr. AI447-108. EU-CTR. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002991-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002991-42</a>	Falsche Intervention
(18)	2011-002793-23	A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir (BMS-790052) in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 4 Revised Protocol Number .... EU-CTR. [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002793-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002793-23</a>	Falscher Publikationstyp
(19)	2010-018295-24	A Phase 2b Study of BMS-790052 in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1 and 4 Infection Revised Protocol Number .... EU-CTR. [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018295-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018295-24</a>	Falscher Publikationstyp
<b>WHO ICTRP</b>			
(20)	NCT01995266	Phase III China GT 1b Interferon (IFN) Intolerant Prevalence Exclude Dual . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01995266">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01995266</a>	Falsche Intervention
(21)	NCT01973049	A Study of an Investigational Treatment Regimen of Daclatasvir(DCV)+Asunaprevir(ASV)+BMS-791325 in a Fixed Dose Combination(the Triple Regimen)With or Without Ribavirin(RBV)for 12 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus(HCV)Genotype 1 Infection in Subjects With Compensated Cirrhosis . ICTRP. [Zugriffsdatum:	Falsche Intervention

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
		03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01973049">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01973049</a>	
(22)	NCT01938625	A Study of Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Tolerability, of the Combination of Simeprevir (TMC435), Daclatasvir (BMS-790052), and Ribavirin (RBV) in Patients With Recurrent Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection After Orthotopic Liver Transplantation . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01938625">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01938625</a>	Falsche Intervention
(23)	NCT01866930	Efficacy and Safety Study of Pegylated Interferon Lambda-1a With Ribavirin and Daclatasvir, to Treat naïve Subjects With Chronic HCV Genotypes 1, 2, 3, and 4 Who Are Co-infected With HIV . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01866930">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01866930</a>	Falsche Intervention
(24)	NCT01842451	A Phase 2 Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-135 and Daclatasvir in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Chronic Hepatitis C . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01842451">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01842451</a>	Falsche Intervention
(25)	NCT01830205	Pharmacokinetic and Safety Study of Daclatasvir in Patients With Renal Impairment . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01830205">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01830205</a>	Falsche Intervention
(26)	NCT01797848	Efficacy and Safety Evaluation of a Treatment Consisting of Peg Interferon Alfa + Ribavirin + Daclatasvir in HCV Genotype 1 and 4 Treatment naïve Patients . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01797848">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01797848</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(27)	NCT01741545	Safety and Efficacy Study in Subjects With Chronic HCV and Underlying Mild or Moderate Hemophilia . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01741545">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01741545</a>	Falsche Intervention
(28)	NCT01718145	A Phase 3, Comparative Study of Asunaprevir and Daclatasvir Combination Therapy Versus Telaprevir Therapy in Japanese HCV Subjects . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Intervention

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01718145">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01718145</a>	
(29)	NCT01718158	Efficacy and Safety Evaluation of a Regimen Consisting of Peginterferon Lambda-1a + Ribavirin + Daclatasvir (Lambda + RBV + DCV) in HCV Genotype 1b Treatment naïve Patients or Prior Relapsers to Peginterferon Alfa + Ribavirin (Alfa + RBV) Therapy . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01718158">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01718158</a>	Falsche Intervention
(30)	NCT01725542	Pilot Study to Assess the Efficacy of and Tolerance to a QUadruple Therapy to Treat HIV-HCV Coinfected Patients Previously Null Responders . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01725542">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01725542</a>	Falsche Intervention
(31)	NCT01629732	Phase 2b Study of BMS-986094 and Daclatasvir, With or Without Ribavirin for the Treatment of Patients With Chronic Hepatitis C . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01629732">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01629732</a>	Falsche Intervention
(32)	EUCTR2012-000070-28-HU	Study of Daclatasvir and TMC435 for subjects with genotype 1 chronic hepatitis C . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000070-28-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000070-28-HU</a>	Falsche Intervention
(33)	EUCTR2011-004885-14-GB	Safety and Efficacy Study of Pegylated Interferon Lambda with and without Daclatasvir, compared to Pegylated Interferon Alfa, plus Ribavirin in Subjects with Hepatitis C Genotype 2 and 3 . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004885-14-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004885-14-GB</a>	Falsche Intervention
(34)	NCT01581203	Phase III Hallmark DUAL: ASV+DCV (Nulls/Partials, Intolerants/Ineligibles. Naives) . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01581203">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01581203</a>	Falsche Intervention
(35)	NCT01573351	Phase III Hallmark QUAD: ASV+DCV+Peg+Rib (Nulls/Partials) . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01573351">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01573351</a>	Falsche Intervention

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
		51	
(36)	NCT01492426	Study Comparing BMS-790052 (Daclatasvir) to Telaprevir Combined With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Untreated Hepatitis C Patients . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01492426">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01492426</a>	Falsche Intervention
(37)	NCT01497834	A Phase 3 Study in Combination With BMS-790052 and BMS-650032 in Japanese Hepatitis C Virus (HCV) Patients . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01497834">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01497834</a>	Falsche Intervention
(38)	NCT01492504	Three-year Follow-up Study of Subjects Who Participated in a Previous Asunaprevir (BMS-650032) and/or Daclatasvir (BMS-790052) Chronic Hepatitis C Clinical Trial . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01492504">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01492504</a>	Falsche Intervention
(39)	NCT01471574	Safety and Efficacy Study of BMS-790052 Plus Peg-Interferon Alfa 2a and Ribavirin in Untreated Hepatitis C Patients Coinfected With HIV Virus . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01471574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01471574</a>	Falsche Population
(40)	NCT01455090	Study to Determine the Effectiveness and Safety of a Three Drug Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Infected Patients Not Previously Treated With Currently Available Medications . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01455090">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01455090</a>	Falsche Intervention
(41)	NCT01425970	Chronically-infected HCV Genotype 2 and 3 Treatment-naive Subjects: Part A: Safety and Efficacy of INX-08189 With Peg IFN Alfa-2a and Ribavirin. Part B: INX-08189 in Interferon Free Treatment With Daclatasvir and/or Ribavirin . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01425970">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01425970</a>	Falsche Intervention
(42)	EUCTR2011-000836-27-IE	Study with PegInterferon Alfa-2a, Ribavirin and BMS-790052 with or without BMS-650032 for participants in some HCV trials . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000836-27-IE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000836-27-IE</a>	Falsche Population

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
(43)	NCT01389323	BMS-790052 (Daclatasvir) Plus Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Black/African-Americans, Latinos and White/Caucasians With Hepatitis C . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01389323">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01389323</a>	Falsche Intervention
(44)	EUCTR2010-022568-11-DE	Phase 2 Safety Study of Pegylated Interferon Lambda plus single or 2 Direct Antiviral Agents with Ribarvirin . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022568-11-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022568-11-DE</a>	Falsche Intervention
(45)	EUCTR2010-022408-28-IT	A Phase 2B Pilot Study of Short-Term Treatment of BMS-790052 in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 2 or 3 Infection. - ND . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022408-28-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022408-28-IT</a>	Falsche Population
(46)	EUCTR2010-019378-34-DE	Study of the Anti-HCV Drug (BMS-790052) Combined With Peginterferon and Ribavirin in Patients Who Failed Prior Treatment . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019378-34-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019378-34-DE</a>	Falsche Population
(47)	NCT01051414	An Anti-viral Combination Study With Japanese Hepatitis C Infection (HCV) Subject . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01051414">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01051414</a>	Falsche Intervention
(48)	NCT01016912	Safety and Efficacy of BMS-790052 Plus Standard of Care in Japanese Patients (Pegylated-interferon Alpha-2b and Ribavirin) . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01016912">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01016912</a>	Falsche Population
(49)	NCT01017575	Safety and Efficacy of BMS-790052 Plus Standard of Care in Japanese Patients (Pegylated-interferon Alpha-2a and Ribavirin) . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01017575">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01017575</a>	Falsche Population
(50)	NCT01012895	Study to Determine the Effectiveness of Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Infected Patients Who Have Previously Failed Standard of	Falsche Intervention

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
		Care . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01012895">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01012895</a>	
(51)	NCT00983957	Study to Assess the Effect of BMS-790052 on the Pharmacokinetics of Ortho Tri-Cyclen® in Healthy Female Subjects . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00983957">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00983957</a>	Falsche Intervention
(52)	NCT00904059	Drug-Drug Interaction Study in Healthy Subjects . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00904059">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00904059</a>	Falsche Intervention
(53)	EUCTR2009-010149-29-FR	A Phase 2a Study of BMS-790052 in Combination with Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Treatment Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010149-29-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010149-29-FR</a>	Falsche Population
(54)	NCT00663208	A Multiple Ascending Dose Study of BMS-790052 in Hepatitis C Virus (HCV) Infected Subjects . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00663208">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00663208</a>	Falsche Intervention
(55)	NCT00546715	A Single Ascending Dose Study of BMS-790052 in HCV Infected Subjects . ICTRP. [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00546715">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00546715</a>	Falsche Intervention
(56)	NCT02161939	A Multicenter Treatment Protocol of Daclatasvir (BMS-790052) in Combination With Sofosbuvir for the Treatment of Post-Liver Transplant Subjects With Chronic Hepatitis C . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02161939">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02161939</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(57)	NCT02159352	Drug Interaction Study With Darunavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir and Daclatasvir . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02159352">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02159352</a>	Falsche Intervention
(58)	NCT02123654	UNITY 3: A Japanese Phase 3 Study of a Daclatasvir/Asunaprevir/BMS-791325 in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02123654">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02123654</a>	Falsche Intervention

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
(59)	NCT02104843	Drug Interaction Between Daclatasvir/Asunaprevir/BMS-791325 and Rosuvastatin . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 3.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02104843">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02104843</a>	Falsche Intervention
(60)	NCT02103569	Drug Interaction Study of an OCP (Norethindrone (ND) Acetate and Ethinyl Estradiol (EE))With a Combination of Daclatasvir (DCV) Asunaprevir (ASV) and BMS-791325 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02103569">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02103569</a>	Falsche Intervention
(61)	NCT02107365	Therapy With Asunaprevir, Daclatasvir, Ribavirin and Pegylated Interferon Alpha-2a in HCV Genotype 4-infected Patients Who Have Failed to a Previous Therapy With Peg-Interferon/Ribavirin (ANRS HC32 QUATTRO) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02107365">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02107365</a>	Falsche Intervention
(62)	NCT02097966	EU: A Multicenter Compassionate Use Program of Daclatasvir (BMS-790052) in Combination With Sofosbuvir With or Without Ribavirin for the Treatment of Subjects With Chronic Hepatitis C . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02097966">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02097966</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(63)	NCT02032901	Phase III Daclatasvir and Sofosbuvir for Genotype 3 Chronic HCV . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02032901">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02032901</a>	Keine Ergebnisse verfügbar; Falsche Population
(64)	NCT02032888	Phase III HIV/HCV Co-Infection Daclatasvir (DCV)+ Sofosbuvir (SOF) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02032888">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02032888</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(65)	NCT02032875	Phase III Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin in Cirrhotic Subjects and Subjects Post-liver Transplant . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02032875">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02032875</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(66)	EUCTR2013-002991-42-NL	Study in which the effects on the immune system are examined of 2 direct acting antiviral drugs during the treatment of chronic hepatitis C patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-002991-42-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-002991-42-NL</a>	Falsche Intervention
(67)	NCT01448044	Phase III BMS-790052 Add-On to Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Naive Hepatitis C . ICTRP. [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01448044">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01448044</a>	Falscher Publikationstyp
(68)	NCT01125189	Study of BMS-790052 Add-On to Standard of Care in Treatment Naive Subjects . ICTRP. [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter:	Falscher Publikationstyp

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01125189">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01125189</a>	
<b>PharmNetBund</b>			
(69)	2012-003280-22 - 4039163	Phase 3 open label study evaluating the efficacy and safety of pegylated interferon lambda-1a, in combination with ribavirin and daclatasvir, for treatment of chronic HCV infection with treatment naïve genotypes 1, 2, 3 or 4 in subjects co-infected with HIV.Revised Protocol 01 - Incorporates Administrative Letter 01, Amendment 02+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0, dated 15-Apr-2013). [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Intervention
(70)	2011-005409-65 - 4038710	A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir in Combination with Peginterferon Lambda-1a and Ribavirin (RBV) or Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a and RBV in Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1b who are Treatment Naïve or Prior Relapsers to Alfa/RBV Therapy (The STRUCTURE Study) Revised Protocol 02, incorporating Amendment 06 (version 1.0, dated 20-Feb-2013)+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0, dated 21-Jun-12). [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Intervention
(71)	2012-000070-28 - 4038323	A Phase 2, Open-Label Study of Daclatasvir (BMS-790052) and TMC435 in Combination With or Without Ribavirin (RBV) For Treatment-Naïve Subjects or Null Responders to Prior Peginterferon Alfa (PegIFN)/RBV Therapy with Genotype 1 Chronic Hepatitis C+Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 - Site Specific (version 1.0, dated 14-May-12) Revised Protocol 01, incorporating Amendment 02. [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Intervention
(72)	2011-005446-35 - 4038283	A Phase 3 Study with Asunaprevir and Daclatasvir (DUAL) for Null or Partial Responders to Peginterferon Alfa and Ribavirin (P/R), Intolerant or Ineligible to P/R Subjects and Treatment- Naïve Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1b InfectionRevised Protocol Number 03, Incorporates amendment 04 dated 14-Jun-2013. [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Intervention
(73)	2011-005422-21 - 4038187	A Phase 3, Open-Label Study with Asunaprevir and Daclatasvir Plus Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) (P/R) (QUAD) for Subjects Who Are Null or Partial Responders to Peginterferon Alfa 2a or 2b Plus Ribavirin with Chronic Hepatitis C Genotypes 1 or 4 Infection+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0, dated 13-Mar-12) Revised Protocol 02 incorporating Protocol Amendment 03. [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Intervention
(74)	2011-004237-14 - 4037911	A Phase 3 Evaluation of BMS-790052 (Daclatasvir) Compared with Telaprevir in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Chronic Hepatitis-C Revised Protocol 02 incorporating protocol amendment 03 (version 1.0 dated 22-Jan-13).+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 (version 1.0	Falsche Intervention

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
		dated23-Nov-11). [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	
(75)	2011-005287-21 - 4037883	A Long-Term Follow-up Study of Subjects Who Participated in a Clinical Trial in Which Asunaprevir (BMS-650032) and/or Daclatasvir (BMS-790052) Was Administered for the Treatment of Chronic Hepatitis C Revised Protocol Number 03; Incorporates Amendment 04. [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Intervention
(76)	2011-003067-30 - 4037786	A Phase 3, Open Label Study of Safety and Efficacy with BMS-790052 plus Peg-Interferon Alfa 2a and Ribavirin in Previously Untreated HCV Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Hepatitis C Virus (HCV). Revised Protocol 01, incorporating Amendment 03.+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01, version 1.0 dated 06-Oct-11. [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Population
(77)	2011-000836-27 - 4037544	An Open-Label Re-treatment Study with Peg-Interferon Alfa-2a, Ribavirin and BMS-790052 With or Without BMS-650032 for Subjects With Chronic Hepatitis C Revised Protocol Number 05; Incorporates Amendment 10 and Administrative Letter 02. [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Intervention
(78)	2010-019378-34 - 4036441	A Phase 2B Study of BMS-790052 in Combination with Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infected Subjects Who are Null or Partial Responders to Prior Treatment with Peginterferon Alfa plus Ribavirin Therapy Revised Protocol Number 05, incorporating amendments 06+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0 dated 08-Jun-10). [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Population
(79)	2013-002726-23 - 4039400	Phase 2, Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Tolerability of the Combination of Simeprevir (TMC435), Daclatasvir (BMS-790052) and Ribavirin (RBV) in Patients with Recurrent Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection after Orthotopic Liver Transplantation. [Zugriffsdatum: 03.07.2014].	Falsche Intervention
<b>clinicaltrials.gov</b>			
(80)	NCT01842451	A Phase 2 Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-135 and Daclatasvir in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. <a href="http://ClinicalTrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842451">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842451</a>	Falsche Intervention
(81)	NCT01938625	A Study of Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Tolerability, of the Combination of Simeprevir (TMC435), Daclatasvir (BMS-790052), and Ribavirin (RBV) in Patients With Recurrent Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection After Orthotopic Liver Transplantation. <a href="http://ClinicalTrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938625">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938625</a>	Falsche Intervention
(82)	NCT01492426	Study Comparing BMS-790052 (Daclatasvir) to Telaprevir Combined With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Untreated Hepatitis C Patients. <a href="http://ClinicalTrials.gov">clinicaltrials.gov</a> .	Falsche Population

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492426">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492426</a>	
(83)	NCT01497834	A Phase 3 Study in Combination With BMS-790052 and BMS-650032 in Japanese Hepatitis C Virus (HCV) Patients. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497834">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497834</a>	Falsche Intervention
(84)	NCT01628692	Study of Daclatasvir and TMC435 for Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01628692">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01628692</a>	Falsche Intervention
(85)	NCT01629732	Phase 2b Study of BMS-986094 and Daclatasvir, With or Without Ribavirin for the Treatment of Patients With Chronic Hepatitis C. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01629732">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01629732</a>	Falsche Intervention
(86)	NCT02123654	UNITY 3: A Japanese Phase 3 Study of a Daclatasvir/Asunaprevir/BMS-791325 in Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02123654">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02123654</a>	Falsche Intervention
(87)	NCT01455090	Study to Determine the Effectiveness and Safety of a Three Drug Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Infected Patients Not Previously Treated With Currently Available Medications. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455090">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455090</a>	Falsche Intervention
(88)	NCT01257204	Study in Genotype 2/3 Subjects With Chronic Hepatitis C. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257204">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257204</a>	Falsche Population
(89)	NCT01389323	BMS-790052 (Daclatasvir) Plus Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Black/African-Americans, Latinos and White/Caucasians With Hepatitis C. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01389323">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01389323</a>	Falsche Population
(90)	NCT00663208	A Multiple Ascending Dose Study of BMS-790052 in Hepatitis C Virus (HCV) Infected Subjects. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663208">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663208</a>	Falsche Intervention
(91)	NCT01973049	UNITY 2: A Study of an Investigational Treatment Regimen of DCV+ASV+BMS-791325 in a Fixed Dose Combination (the DCV 3DAA (Direct Acting Antiviral) Regimen) With or Without RBV for 12 Weeks for the Treatment of Chronic	Falsche Intervention

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
		Hepatitis C Virus(HCV)Genotype 1 Infection in Subjects With Compensated Cirrhosis. clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973049">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973049</a>	
(92)	NCT01428063	Study With PegInterferon Alfa-2a, Ribavirin and BMS-790052 With or Without BMS-650032 for Participants in Some Hepatitis C Virus (HCV) Trials. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01428063">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01428063</a>	Falsche Population
(93)	NCT01616524	Safety and Efficacy Study of Pegylated Interferon Lambda With and Without Daclatasvir, Compared to Pegylated Interferon Alfa, Plus Ribavirin in Subjects With Hepatitis C Genotype 2 and 3. clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01616524">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01616524</a>	Falsche Intervention
(94)	NCT01471574	Safety and Efficacy Study of BMS-790052 Plus Peg-Interferon Alfa 2a and Ribavirin in Untreated Hepatitis C Patients Coinfected With HIV Virus. clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471574">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471574</a>	Falsche Population
(95)	NCT01012895	Study to Determine the Effectiveness of Antiviral Combination Therapy to Treat Hepatitis C Virus (HCV) Infected Patients Who Have Previously Failed Standard of Care. clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012895">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012895</a>	Falsche Intervention
(96)	NCT01051414	An Anti-viral Combination Study With Japanese Hepatitis C Infection (HCV) Subject. clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051414">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051414</a>	Falsche Intervention
(97)	NCT02032901	Phase III Daclatasvir and Sofosbuvir for Genotype 3 Chronic HCV. clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032901">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032901</a>	Falsche Population
(98)	NCT02032875	Phase III Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin in Cirrhotic Subjects and Subjects Post-liver Transplant. clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032875">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032875</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(99)	NCT00546715	A Single Ascending Dose Study of BMS-790052 in HCV Infected Subjects. clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546715">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546715</a>	Falsche Intervention
(100)	NCT0179784	Efficacy and Safety Evaluation of a Treatment Consisting of Peg Interferon Alfa + Ribavirin + Daclatasvir in HCV	Keine Ergebnisse

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
	8	Genotype 1 and 4 Treatment naïve Patients. clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797848">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797848</a>	verfügbar
(101)	NCT00874770	Safety and Efficacy of BMS-790052 Plus Standard of Care (Pegylated-interferon Alpha and Ribavirin). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874770">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874770</a>	Falsche Population
(102)	NCT01016912	Safety and Efficacy of BMS-790052 Plus Standard of Care in Japanese Patients (Pegylated-interferon Alpha-2b and Ribavirin). clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01016912">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01016912</a>	Falsche Population
(103)	NCT02032888	Phase III HIV/HCV Co-Infection Daclatasvir (DCV)+ Sofosbuvir (SOF). clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032888">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032888</a>	Keine Ergebnisse verfügbar
(104)	NCT01309932	Safety Study of Pegylated Interferon Lambda Plus Single or 2 Direct Antiviral Agents With Ribavirin. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309932">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309932</a>	Falsche Intervention
(105)	NCT01718158	Efficacy and Safety Evaluation of a Regimen Consisting of Peginterferon Lambda-1a + Ribavirin + Daclatasvir (Lambda + RBV + DCV) in HCV Genotype 1b Treatment naïve Patients or Prior Relapsers to Peginterferon Alfa + Ribavirin (Alfa + RBV) Therapy. clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718158">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718158</a>	Falsche Intervention
(106)	NCT01995266	Phase III China GT 1b Interferon (IFN) Intolerant Prev Exclude Dual. clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995266">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995266</a>	Falsche Intervention
(107)	NCT01795911	Safety Study of Pegylated Interferon Lambda Plus Single or 2 Direct Antiviral Agents With Ribavirin. clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795911">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795911</a>	Falsche Intervention
(108)	NCT02175966	Short Duration Combination Therapy With Daclatasvir, Asunaprevir, BMS-791325 and Sofosbuvir in Subjects Infected With Chronic Hepatitis-C (FOURward Study). clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175966">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175966</a>	Falsche Intervention
(109)	NCT01017575	Safety and Efficacy of BMS-790052 Plus Standard of Care in Japanese Patients (Pegylated-interferon Alpha-2a and Ribavirin). clinicaltrials.gov. [Zugriffsdatum:03.07.2014].	Falsche Population

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01017575">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01017575</a>	
(110)	NCT01170962	Study of the Anti-HCV Drug (BMS-790052) Combined With Peginterferon and Ribavirin in Patients Who Failed Prior Treatment. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01170962">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01170962</a>	Falsche Population
(111)	NCT01718145	A Phase 3, Comparative Study of Asunaprevir and Daclatasvir Combination Therapy Versus Telaprevir Therapy in Japanese HCV Subjects. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718145">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718145</a>	Falsche Intervention
(112)	NCT01979939	UNITY 1: A Study of an Investigational Treatment Regimen of Daclatasvir (DCV) + Asunaprevir (ASV) + BMS-791325 in a Fixed Dose Combination (the DCV 3DAA (Direct Acting Antiviral) Regimen) for 12 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infection in Non-cirrhotic Subjects. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979939">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979939</a>	Falsche Intervention
(113)	NCT01581203	Phase III Hallmark DUAL: ASV+DCV (Nulls/Partials, Intolerants/Ineligibles. Naives). <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01581203">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01581203</a>	Falsche Intervention
(114)	NCT01573351	Phase III Hallmark QUAD: ASV+DCV+Peg+Rib (Nulls/Partials). <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573351">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573351</a>	Falsche Intervention
(115)	NCT01425970	Chronically-infected HCV Genotype 2 and 3 Treatment-naïve Subjects: Part A: Safety and Efficacy of INX-08189 With Peg IFN Alfa-2a and Ribavirin. Part B: INX-08189 in Interferon Free Treatment With Daclatasvir and/or Ribavirin. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425970">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425970</a>	Falsche Intervention
(116)	NCT02107365	Therapy With Asunaprevir, Daclatasvir, Ribavirin and Pegylated Interferon Alpha-2a in HCV Genotype 4-infected Patients Who Have Failed to a Previous Therapy With Peg-Interferon/Ribavirin (ANRS HC32 QUATTRO). <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107365">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107365</a>	Falsche Intervention
(117)	NCT01866930	Efficacy and Safety Study of Pegylated Interferon Lambda-1a With Ribavirin and Daclatasvir, to Treat naïve Subjects With Chronic HCV Genotypes 1, 2, 3, and 4 Who Are Co-infected With HIV. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter:	Falsche Intervention

Nr.	ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866930">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866930</a>	
(118)	NCT01741545	Safety and Efficacy Study in Subjects With Chronic HCV and Underlying Hemophilia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . [Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741545">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741545</a>	Falsche Intervention
(119)	NCT01448044	Phase III BMS-790052 Add-On to Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Naive Hepatitis C. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014[Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01448044">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01448044</a>	Falscher Publikationstyp
(120)	NCT01125189	Study of BMS-790052 Add-On to Standard of Care in Treatment Naive Subjects. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014[Zugriffsdatum:03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125189">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125189</a>	Falscher Publikationstyp
(121)	NCT02170727	A Phase 3 Study of a Daclatasvir/Asunaprevir/BMS-791325 Fixed Dose Combination (FDC) in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014[Zugriffsdatum: 03.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02170727">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02170727</a>	Falsche Intervention

**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 4-246 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 4-246 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-246 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AI444010

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäre Ziele:</u></p> <p>Antivirale Aktivität, bestimmt durch den Anteil an Patienten mit Hepatitis C-Virus (HCV)-Genotyp 1 (GT1)-Infektion mit einem anhaltenden raschen virologischen Ansprechen (extended rapid virologic response, eRVR), definiert als undetektierbare HCV-Ribonukleinsäure (RNA) unterhalb der unteren Grenze der Quantifizierbarkeit (lower limit of quantitation, LLOQ), nicht detektierbar (target not detected, TND) an Woche 4 und Woche 12 der Behandlung.</p> <p>Antivirale Aktivität, bestimmt durch den Anteil an Patienten mit HCV-GT1-Infektion mit einem dauerhaften virologischen Ansprechen (sustained virologic response, SVR) an Follow-up (FU) Woche 24 (SVR<sub>24</sub>), definiert durch HCV-RNA &lt;LLOQ, TND an FU Woche 24.</p> <p>Sicherheit, gemessen durch die Häufigkeit an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE).</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <p>Anteil an HCV-GT1-infizierten Patienten mit einem raschen virologischen Ansprechen (rapid virologic response, RVR), definiert als HCV-RNA &lt;LLOQ, TND an Woche 4 der Behandlung.</p> <p>Anteil an HCV-GT1-infizierten Patienten mit einem kompletten frühen virologischen Ansprechen (complete early virologic response, cEVR), definiert als HCV-RNA &lt;LLOQ, TND an Woche 12 der Behandlung.</p> <p>Anteil der HCV-GT1-infizierten Patienten mit einem dauerhaften virologischen Ansprechen an FU Woche 12 (SVR<sub>12</sub>), definiert als HCV-RNA &lt;LLOQ, TND an FU Woche 12.</p> <p>Beschreibung von resistenten Varianten bei virologischem Nichtansprechen.</p> <p><u>Weitere Ziele:</u></p> <p>Verhältnis zwischen antiviraler Aktivität und der Dauer der Daclatasvir (DCV)/pegyliertes Interferon alfa (PEG-IFNa)-2a/Ribavirin (RBV) Behandlung für HCV-GT1-infizierte Patienten mit dem 24-wöchigen DCV-Regime: 12 Wochen DCV/PEG-IFNa/RBV plus 12 Wochen PEG-IFNa/RBV versus 24 Wochen DCV/PEG-IFNa/RBV.</p> <p>Endpunkte zur antiviralen Aktivität für HCV-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>GT4-infizierte Patienten.</p> <p>Verhältnis zwischen Sicherheitsendpunkten oder antiviraler Aktivität und der Aufnahme von DCV, wenn dieses mit PEG-IFNa/RBV gegeben wird.</p> <p>Verhältnis zwischen antiviraler Aktivität und Einzelnukleotidpolymorphismen (single nucleotide polymorphisms, SNPs) in Genen, die Proteine der Interferon lamda- (IFNλ-) Familie (IL28A, IL28B, IL29) kodieren.</p> <p>Verhältnis zwischen antiviralen Endpunkten und der Veränderungen zu Baseline des Hepatitis C Physical Symptom Severity (HPSS) Fragebogen Score über die Zeit für HCV-GT1-infizierte Patienten.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, parallele, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-IIb-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:2:1 auf DCV 20 mg, DCV 60 mg oder Placebo in Kombination mit PEG-IFNa/RBV.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Schriftliche Einwilligungserklärung.</p> <p>Chronische Infektion mit HCV-GT1 oder -GT4 (HCV-GT4-infizierte Patienten werden nach Randomisierung von 10% der Studienpopulation nicht mehr eingeschlossen), mit positivem HCV-RNA- und anti-HCV-Antikörper-Befund an Screening sowie positivem HCV-RNA-, anti-HCV-Antikörper- oder HCV-Genotyp-Test mindestens 6 Monate vor Screening.</p> <p>HCV-RNA-Konzentration <math>\geq 10^5</math> IU/ml an Screening.</p> <p>Keine vorherige Einnahme von IFN, PEG-IFNa oder RBV.</p> <p>Resultate einer Leberbiopsie, die den Befund einer Leberzirrhose belegt oder widerlegt.</p> <p>Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose (basierend auf klinischen Kriterien) und HCV-GT1-Infektion werden nach Randomisierung von 10% der Studienpopulation nicht mehr eingeschlossen.</p> <p>Für geeignete Patienten mit kompensierter Leberzirrhose kann die Biopsie zu jedem Zeitpunkt vor der Randomisierung erfolgt</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sein. Für geeignete Patienten ohne Zirrhose muss die Biopsie in den letzten 24 Monaten vor Randomisierung stattgefunden haben.</p> <p>Ergebnisse einer Ultraschalluntersuchung (U/S), einer Computertomographie (CT) oder einer Magnetresonanztomographie (MRT) die in den letzten 12 Monaten vor Randomisierung erhoben wurden, die kein hepatozelluläres Karzinom zeigen.</p> <p>Body-Mass-Index (BMI) zwischen 18 und 35 kg/m<sup>2</sup> an Screening.</p> <p>Männer oder Frauen zwischen 18-70 Jahren.</p> <p>Männer und gebärfähige Frauen müssen zwei verschiedene Verhütungsmethoden nutzen, um eine Schwangerschaft während der Studie und bis 24 Wochen nach der letzten RBV-Dosis (oder der Zeit nach der landesspezifischen Zulassung von RBV, falls länger) zu vermeiden. Eine Verhütungsmethode muss eine effektive Barriere methode sein (z. B. Kondom, Diaphragma, Portiokappe). Orale Verhütungsmethoden können als eine von zwei Verhütungsmethoden genutzt werden, wenn deren Wirksamkeit in Kombination mit DCV in Arzneimittel-Interaktionsstudien gezeigt wurde. Diese Voraussetzung besteht für jeglichen heterosexuellen Geschlechtsverkehr, in dem der weibliche Partner im gebärfähigen Alter ist, außer der männliche Partner ist seit mind. 6 Monaten sterilisiert.</p> <p>Gebärfähige Frauen benötigen einen negativen Schwangerschaftstest (Serum- oder Urintest) (Mindestsensitivität 25 IU/l oder ähnliche Einheiten von HCG) in den 24 Stunden vor der ersten Einnahme der Studienmedikation. Frauen müssen den Bestimmungen zum Schwangerschaftstest zustimmen.</p> <p>Frauen dürfen nicht stillen.</p> <p>Männer (sofern nicht seit mind. 6 Monaten sterilisiert) mit Partnerinnen in gebärfähigem Alter müssen ihre Partnerin über die im Protokoll spezifizierten Bestimmungen zur Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstestung während und nach der Behandlung mit der Studienmedikation informieren und zustimmen diesen Empfehlungen zu folgen.</p> <p>Männer müssen bestätigen, dass ihre Partnerin zum Zeitpunkt des Screenings nicht schwanger ist.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Infektion mit einem HCV-GT, der nicht 1 oder 4 ist.</p> <p>Positiver Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen (HBsAg) oder HIV-1- bzw. HIV-2-Antikörpern Befund an Screening.</p> <p>Nachweis einer Krankheit, die mit einer chronischen Lebererkrankung in Verbindung steht bei der es sich nicht um HCV handelt (z. B. Hämochromatose, autoimmune Hepatitis, stoffwechselbedingte oder alkoholbedingte Lebererkrankung Lebererkrankungen aufgrund von Toxin Exposition).</p> <p>Nachweis einer dekompensierten Zirrhose basierend auf radiologischen Kriterien oder Biopsieergebnissen und klinischen Kriterien.</p> <p>HCV-GT4-infizierte Patienten mit einer kompensierten Zirrhose.</p> <p>Akute Krebserkrankung oder Krebserkrankung in der medizinischen Vorgeschichte der letzten 5 Jahre vor Studieneinschluss (außer situ Zervixkarzinom oder angemessen kontrollierte Nicht-Melanome-Hautkrebserkrankungen).</p> <p>Gastrointestinale Erkrankungen oder chirurgische Eingriffe, welche die Absorption der Studienmedikation beeinflussen könnten.</p> <p>Ein anderer medizinischer, psychiatrischer oder sozialer Grund (inklusive Drogen- oder Alkoholmissbrauch definiert durch das Diagnostische und statistische Handbuch psychischer Störungen [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, DSM-IV]), der nach Meinung des Prüfarztes den Patienten für die Teilnahme an der Studie ungeeignet macht.</p> <p>Unfähigkeit orale Medikamente einzunehmen.</p> <p>Schlechter Venenzugang.</p> <p>Bestätigter Alaninaminotransferase (ALT)-Wert <math>\geq 5</math> x Obergrenze des Normalwertes (Upper limit of normal, ULN).</p> <p>Bestätigter Gesamt-Bilirubin-Wert <math>\geq 34</math> mol/l (oder <math>\geq 2</math> mg/dL).</p> <p>Bestätigtes INR <math>\geq 1,7</math>.</p> <p>Bestätigter- Albumin-Wert <math>\leq 3,5</math> g/dL (35 g/l).</p> <p>Bestätigter Thrombozyten-Wert <math>\leq 90 \times 10^9</math> Zellen/l.</p> <p>Bestätigter neutrophile Granulozyten-Wert <math>\leq 1,5 \times 10^9</math> Zellen/l.</p> <p>Bestätigter Hämoglobinwert <math>\leq 12</math> g/dL (120 g/l) für Frauen und <math>\leq 13</math> g/dL (130 g/l)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>für Männer.</p> <p>Bestätigte Kreatinin-Clearance (geschätzt durch Cockcroft und Gault) <math>\leq 50</math> mL/min.</p> <p>Patienten mit einer QTcF-Zeit <math>&gt;450</math> msec (Männer) oder <math>&gt;470</math> msec (Frauen) an Screening, basierend auf dem Durchschnitt von mind. drei Elektrokardiogrammen (EKGs).</p> <p>Schwere psychiatrische Erkrankung, besonders eine unbehandelte oder instabile Depression, die nach dem Urteil des Prüfarztes den Gebrauch von PEG-IFNa-2a verbieten würde.</p> <p>Vorgeschichte einer Hämoglobinopathie (z. B. einer Thalassaemia major oder Sichelzellanämie), Diagnose die mit einem erhöhten Baseline-Anämie-Risiko assoziiert ist, hämolytische Anämie oder Erkrankung, bei der eine Anämie medizinisch problematisch wäre.</p> <p>Vorgeschichte einer nicht ausreichend kontrollierten Schilddrüsenfunktionsstörung oder einer abnormaler Schilddrüsenfunktion die an Baseline durch einen Schilddrüsenfunktionstests festgestellt wird.</p> <p>Vorgeschichte einer chronischen Lungenerkrankung mit funktioneller Einschränkung.</p> <p>Instabile oder klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung oder Bluthochdruck, die während der Studie voranschreitet, wieder auftritt oder sich verändern kann, so dass eine Verzerrung bei der Bewertung des klinischen Status des Patienten auftreten kann.</p> <p>Bereits vorhandene Augenerkrankung, welche durch eine Augen- oder Netzhautuntersuchung als klinisch signifikant eingestuft wurde (alle Patienten mit einer Vorgeschichte eines Diabetes oder eines Bluthochdrucks müssen eine dokumentierte Augenuntersuchung in den letzten 12 Monaten vor Randomisierung vorweisen).</p> <p>Vorgeschichte eines nicht kontrollierten Diabetes mellitus.</p> <p>Eine bekannte Kontraindikation zu PEG-IFNa-2a oder RBV, nicht weiter spezifiziert.</p> <p>Vorgeschichte einer Überempfindlichkeit zu Wirkstoffen mit einer ähnlichen biochemischen Struktur wie DCV, PEG-IFNa-2a oder RBV.</p> <p>Vorherige Behandlung mit einem in der Prüfung befindlichen Wirkstoff oder</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Medikament mit potentieller anti-HCV-Aktivität.</p> <p>Behandlung mit einem in der Prüfung befindlichen Medikament oder Placebo in den letzten 4 Wochen vor Einnahme der Studienmedikation.</p> <p>Langzeitbehandlung mit einem immunsuppressiven Wirkstoff oder mit Medikamenten, die in Verbindung mit einem hohen Risiko für Nieren- oder Lebertoxizitäten stehen.</p> <p>Starke oder moderate CYP3A4-Inhibitoren, z. B. Grapefruit oder Grapefruit-enthaltende Produkte, Bitterorange, Fluconazol, Diltiazem, Verapamil, Itraconazol, Voriconazol, Ciprofloxacin, Telithromycin, Erythromycin und Cimetidin.</p> <p>Medikamente die CYP3A4 induzieren, z. B. Rifampin, Rifabutin, Rifapentin, Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und echtes Johanniskraut.</p> <p>Gebrauch von Protonenpumpenhemmern. Ein eingeschränkter Einsatz bestimmter H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten und anderer säurebindender Medikamente (wenn nicht anderweitig verboten) wie Antazida ist erlaubt.</p> <p>Sexuell aktive zeugungsfähige Männer, die nicht effizient verhüten, falls die Partnerin im gebärfähigen Alter ist.</p> <p>Gefängnisinsassen oder Patienten, die unfreiwillig inhaftiert sind.</p> <p>Personen, die zwangsweise wegen einer psychiatrischen oder physischen (z. B. Infektionskrankheit) Erkrankung festgehalten werden.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	internationale, multizentrische Studie an 64 Studienzentren (6 in Australien, 5 in Kanada, 3 in Dänemark, 2 in Ägypten, 5 in Frankreich, 4 in Deutschland, 2 in Italien, 1 in Mexiko, 1 in Puerto Rico, 2 in Schweden und 33 in den USA)
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>DCV 20 mg/PEG-IFNa/RBV über 12 Wochen</p> <p>DCV 60 mg/PEG-IFNa/RBV über 12 Wochen</p> <p>Bei Erreichen eines im Protokoll definierten Zielkriteriums (protocol defined response, PDR: HCV-RNA &lt;LLOQ, target detected [TD] oder TND zu Woche 4 und HCV-RNA &lt;LLOQ und TND zu Woche 10) wird in den DCV-Gruppen zu Woche 12 nochmals randomisiert zwischen DCV 20/60 mg/PEG-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>IFNa/RBV versus Placebo/PEG-IFNa/RBV über weitere 12 Wochen, danach Follow-up über weitere 48 Wochen bis Woche 72.</p> <p>Bei Nicht-Erreichen des PDR wird für weitere 24 Wochen Placebo/PEG-IFNa/RBV gegeben, dann für weitere 24 Wochen PEG-IFNa/RBV und dann Follow-up für weitere 24 Wochen bis Woche 72.</p> <p>Placebo/PEG-IFNa/RBV über 24 Wochen, dann für weitere 24 Wochen PEG-IFNa/RBV und dann Follow-up für weitere 24 Wochen bis Woche 72.</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	<p>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</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil an Patienten mit eRVR und SVR<sub>24</sub></p> <p><u>Sekundärer Endpunkt:</u> Anteil an Patienten mit RVR, cEVR und SVR<sub>12</sub></p> <p><u>Weitere Endpunkte:</u> Breakthrough, definiert als bestätigter Anstieg der HCV-RNA &gt;1 log<sub>10</sub> über den Tiefpunkt oder als bestätigtes HCV-RNA ≥LLOQ nach bestätigtem HCV-RNA ≥LOQ, TND während der Behandlungsphase</p> <p>Abnahme der HCV-RNA &lt;1 log<sub>10</sub> des Ausgangswertes bis Woche 4</p> <p>Verfehlen der EVR, definiert durch Abnahme der HCV-RNA &lt;1 log<sub>10</sub> des Ausgangswertes und HCV-RNA ≥LLOQ zu Behandlungs Woche 12</p> <p>HCV-RNA &lt;LLOQ, TD oder ≥LLOQ zu Woche 12 und ≥LLOQ zu Woche 24</p> <p>HCV-RNA &lt;LLOQ, TD oder ≥LLOQ zum Ende der Behandlung</p> <p>Relapse, definiert als HCV-RNA ≥LLOQ oder HCV-RNA &lt;LLOQ, TD während des Follow-up nach HCV-RNA &lt;LLOQ, TND zum Ende der Behandlung</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u> UE, SUE, UE die zum Therapieabbruch führen, Laborwerte, EKG, Vitalparameter, körperliche Untersuchung</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht zutreffend
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei 160 Personen (HCV-GT1 und -GT4) pro Behandlungsgruppe mit DCV kann mit 80%-iger Wahrscheinlichkeit ein UE mit einer Inzidenzrate von 1% entdeckt werden. Zu Woche 12 der BMS Phase-IIa-Studie

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(AI444014), hatten 0% bzw. 17% der Patienten in der DCV 20 mg- bzw. DCV 60 mg-Gruppe ein UE, das zum Absetzen der Studienmedikation führte.</p> <p>Bei 144 Personen mit HCV-GT1-Infektion pro Behandlungsgruppe mit DCV und 72 Personen in der Placebo-Gruppe gibt es eine Power von 90%, dass mind. eine Dosis DCV/PEG-IFNa/RBV eine eRVR-Rate über 35% aufweist als Placebo/PEG-IFNa/RBV. Das setzt voraus, dass die wahren (ITT) eRVR-Raten in der Placebo-Gruppe 15% und in der DCV 20 mg bzw. DCV 60 mg Gruppe 60% und 65% betragen. Es wird angenommen, dass die eRVR-Rate in einer DCV-Gruppe 35% größer ist als in der Placebo-Gruppe, wenn die untere Grenze eines 80%-Konfidenzintervalls für die Differenz (DCV-Placebo) größer als 35% ist.</p> <p>Bei 144 Personen mit HCV-GT1-Infektion pro DCV-Behandlungsgruppe und 72 Personen in der Placebo-Gruppe gibt es eine Power von 82%, dass mind. eine Dosis DCV/PEG-IFNa/RBV überlegen ist gegenüber Placebo/PEG-IFNa/RBV, bewertet durch den Anteil an Patienten mit einer SVR<sub>24</sub>. Das setzt voraus, dass die wahren (ITT) SVR<sub>24</sub>-Raten in der Placebo-Gruppe 45% und in der DCV 20 mg bzw. DCV 60 mg Gruppe 55% bzw. 60% betragen. Es wird angenommen, dass die SVR<sub>24</sub>-Rate in den DCV-Gruppen überlegen ist, wenn die untere Grenze eines 80%-Konfidenzintervalls für die Differenz (DCV-Placebo) größer als 0% ist.</p> <p>Bei den Patienten, die das PDR erreichen und zu der 24-wöchigen DCV-Behandlung randomisiert werden, kann aus 51 Patienten pro DCV-Gruppe ein 80%-Konfidenzintervall berechnet werden, das max. ±9% um eine beobachtete SVR<sub>24</sub> von 50% liegt. Das setzt voraus, dass 70% der 144 Patienten in einer DCV-Gruppe das PDR erreichen.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	nicht zutreffend
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels eines Interactive-voice-response-systems (IVRS)
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung stratifiziert nach HCV-Genotyp 1 oder 4.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Randomisierung mittels IVRS; Prüfarzt rief das IVRS zu Beginn der Screeningperiode an, um den Patienten zu registrieren und eine

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patientennummer zu erhalten. Während der Behandlungsperiode rief der Prüfarzt das IVRS alle 4 Wochen an, um die Studienmedikation zu erhalten.
<b>10</b>	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?	IVRS durchgeführt von ICON Clinical Research, North Wales, PA im Auftrag von BMS
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Auswerter waren bis zur Interimanalyse an Woche 12 verblindet
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation wurde in verblindeten Sets mit jeweils 4 Flaschen bereitgestellt.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <p>Antivirale Aktivität wird anhand der modifizierten ITT-Population (alle behandelten Patienten) und der beobachteten Werte zur entsprechenden Woche ermittelt. Die Differenz zwischen jeder DCV-Gruppe und der Placebo-Gruppe wird anhand der modifizierten ITT-Population ermittelt und ein 80%-Konfidenzintervall dargestellt. Die dazugehörige Standardabweichung wird über die Approximation an die Binomialverteilung berechnet.</p> <p>SVR<sub>24</sub>-Raten und Konfidenzintervalle für die werden getrennt nach Behandlungsgruppen anhand der modifizierten ITT-Population berichtet. SVR-Raten gewichtet nach dem Inverse-Probability-Weighting (IWP) wurden für Woche 24 und 48 anhand der modifizierten ITT-Population berechnet.</p> <p>Virologisches Versagen wird in 6 Kategorien eingeteilt. Patienten werden der am frühesten auftretenden Kategorie zugeteilt.</p> <p>Virologisches Versagen wird für jede Behandlungsgruppe separat berichtet. Die Anzahl an Relapsen (alle Patienten, die mindestens einen Relapse während der Follow-up-Periode haben) werden anhand der modifizierten ITT-Population berichtet.</p> <p>Sicherheit, gemessen durch die Anzahl an SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE.</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <p>Die Häufigkeit von UE, SUE und UE, die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		zum Therapieabbruch führen werden nach Intensität, abnormale Laborwerte nach Toxizität für jede Behandlungsgruppe und jede Studienperiode (Behandlungsperiode und Follow-up) zusammengefasst. Der Prüfarzt entscheidet über Intensität und Kausalzusammenhang des unerwünschten Ereignisses mit der Studienmedikation. Die Zusammenfassung erfolgt anhand der Systemorganklasse (SOC) der bei BMS vorliegenden aktuellsten MedDRA Version. UE werden anhand der SOC und Preferred Terms (PT) berichtet, hier werden sowohl schwerwiegende als auch nicht-schwerwiegende UE zusammengefasst. Hat ein Patient ein UE mit verschiedenen Intensitäten, so geht das mit der höchsten Intensität in die Zusammenfassung ein.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es werden Analysen stratifiziert nach Geschlecht, Rasse, Ethnizität, Region, HCV-RNA-Ausgangswert, HCV-Genotyp zu Baseline, BMI-Ausgangswert, Zirrhose-Ausgangswert, Dosisreduktion von PEG-IFNa und RBV sowie Behandlungsregime-Einhaltung (compliance) durchgeführt.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) und b) DCV 20 mg: 159 (147 GT1 und 12 GT4) DCV 60 mg: 158 (146 GT1 und 12 GT4) Placebo: 78 (72 GT1 und 6 GT4) c) DCV 20 mg: 147 DCV 60 mg: 146 Placebo: 72
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	14. Juli 2010 – 29. August 2012
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

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

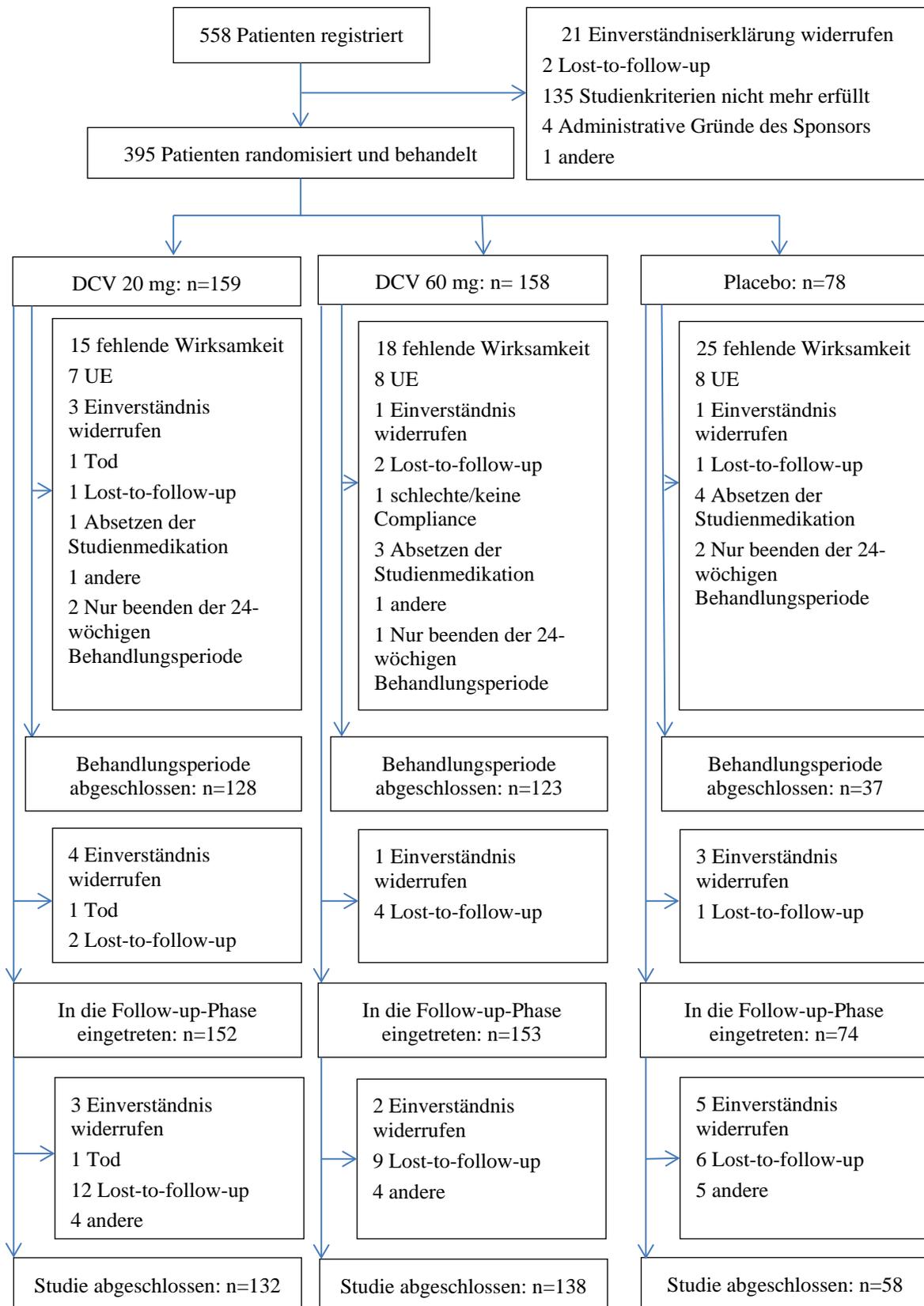


Abbildung 27: Patientenfluss der Studie AI444010

Tabelle 4-247 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AI444042

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel:</u> Vergleich der Raten zum dauerhaften virologischen Ansprechen (sustained virologic response, SVR) zur Follow-up (FU) Woche 12 (Hepatitis C-Virus (HCV)-Ribonukleinsäure (RNA) &lt;untere Grenze der Quantifizierbarkeit (lower limit of quantification; LLOQ), target detected (TD) oder target not detected (TND)) bei Patienten mit einer HCV-Genotyp (GT) 4-Infektion, die entweder mit Daclatasvir (DCV) oder Placebo in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFNa) und Ribavirin (RBV) behandelt wurden.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u> Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HCV-RNA &lt;LLOQ, TD oder TND, zu Woche 1, 2, 4, 6, 8, 12, zu beiden Wochen 8 und 12, am Ende der Behandlung, zu FU Woche 24, FU Woche 48 für Patienten mit Response zu beiden Wochen 4 und 12</li> <li>- HCV-RNA &lt;LLOQ und TND zu Woche 1, 2, 4, 6, 8, 12, zu beiden Wochen 8 und 12, am Ende der Behandlung, zu FU Woche 24, FU Woche 48 für Patienten mit Response zu beiden Wochen 4 und 12</li> </ul> <p>Sicherheit: gemessen anhand der Anzahl an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE).</p> <p>Zusammenhang zwischen Wirksamkeitsendpunkten und Einzelnukleotidpolymorphismus (single nucleotide polymorphisms, SNP) rs12979860 im IL28B-Gen.</p> <p><u>Weitere Ziele:</u> Pharmakokinetik von DCV, RBV und PEG-IFNa. Zusammenhang zwischen Wirksamkeitsendpunkten und SNPs im IL28B-Gen außer rs12979860 und SNPs im ENT1-Gen.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel,	Randomisierte, doppelblinde, parallele,

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1 auf DCV 60 mg oder Placebo in Kombination mit PEG-IFNa/RBV.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es werden nur noch HCV-GT4-infizierte Patienten in die Studie aufgenommen</li> <li>- Änderung des primären Zielkriteriums zur Auswertung der SVR<sub>12</sub> für HCV-GT4-infizierte Patienten, nicht mehr für HCV-GT1- und GT4-infizierte Patienten</li> <li>- Aktualisierung der Fallzahlberechnung und weiteren Stellen, da keine HCV-GT1-infizierte Patienten mehr in die Studie aufgenommen werden</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p><i>Schriftliche Einwilligungserklärung</i></p> <p><i>Zielpopulation:</i></p> <p>Chronische Infektion mit HCV-GT4 mit positivem HCV-RNA- und anti-HCV-Antikörper-Befund bei Screening sowie positivem HCV-RNA-, anti-HCV-Antikörper- oder HCV-Genotypen-Test mindestens 6 Monate vor Screening oder Leberbiopsie oder Fibroscan übereinstimmend mit einer chronischen HCV-Infektion (Fibrose und/oder Entzündung).</p> <p>HCV-RNA-Konzentration <math>\geq 10^4</math> IU/ml bei Screening.</p> <p>Seronegativ für HIV und HBsAg.</p> <p>Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose werden nach Randomisierung von 25% der Studienpopulation nicht mehr eingeschlossen. Für Patienten ohne Zirrhose muss die Biopsie in den letzten 3 Jahren vor Randomisierung stattgefunden haben. Für Patienten mit kompensierter Leberzirrhose kann die Biopsie zu jedem Zeitpunkt vor der Randomisierung erfolgt sein.</p> <p>Keine vorherige Einnahme von Interferon, PEG-IFNa, RBV oder direkt antiviral wirkenden Substanzen.</p> <p>BMI <math>\geq 18</math> kg/m<sup>2</sup> und <math>\leq 35</math> kg/m<sup>2</sup> bei Screening.</p> <p><i>Alter und Reproduktionsstatus:</i></p> <p>Männer oder Frauen <math>\geq 18</math> Jahre.</p> <p>Männer und gebärfähige Frauen müssen eine akzeptable Verhütungsmethoden nutzen, um eine Schwangerschaft während der Studie zu vermeiden.</p> <p>Gebärfähige Frauen benötigen einen negativen Schwangerschaftstest (Serum- oder</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Urintest) (Mindestsensitivität 25 IU/l oder ähnliche Einheiten von HCG) in den 24 Stunden vor der ersten Einnahme der Studienmedikation. Frauen müssen den Bestimmungen zum Schwangerschaftstest zustimmen.</p> <p>Frauen dürfen nicht stillen.</p> <p>Männer (sofern nicht seit mind. 6 Monaten sterilisiert) mit Partnerinnen in gebärfähigem Alter müssen ihre Partnerin über die im Protokoll spezifizierten Bestimmungen zur Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstestung während und nach der Behandlung mit der Studienmedikation informieren und zustimmen diesen Empfehlungen zu folgen.</p> <p>Männer müssen bestätigen, dass ihre Partnerin zum Zeitpunkt des Screenings nicht schwanger ist.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p><i>Infektion mit einem HCV-GT, der nicht GT4 ist.</i></p> <p><i>Krankheitsvorgeschichte und gleichzeitige Krankheiten:</i></p> <p>Patienten mit einer transplantierten Leber.</p> <p>Nachweis einer dekompensierten Lebererkrankung einschließlich, aber nicht nur, einer Ascites, blutenden Krampfadern oder einer hepatischen Enzephalopathie.</p> <p>Dokumentiertes oder vermutetes hepatozelluläres Karzinom, gezeigt durch ein vorangegangenes bildgebendes Verfahren oder eine Leberbiopsie.</p> <p>Nachweis einer medizinischen Erkrankung verursacht durch eine chronische Lebererkrankung außer HCV</p> <p>Vorgeschichte einer chronischen Hepatitis B-Virus (HBV)-Erkrankung dokumentiert durch einen serologischen Test. Patienten mit einer überwundenen HBV-Erkrankung dürfen an der Studie teilnehmen.</p> <p>Vorgeschichte einer HIV-Infektion.</p> <p>Derzeitige oder bekannte Vorgeschichte einer Krebserkrankung (außer in situ Zervixkarzinom oder adäquat behandeltes Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut) innerhalb der letzten fünf Jahre vor Einschluss.</p> <p>Gastrointestinale Erkrankungen oder chirurgische Eingriffe, welche die Absorption der Studienmedikation beeinflussen könnten.</p> <p>Drogen- oder Alkoholmissbrauch definiert</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>durch das Diagnostische und statistische Handbuch psychischer Störungen (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, DSM-IV), der nach Meinung des Prüfarztes den Patienten für die Teilnahme an der Studie ungeeignet macht.</p> <p>Organtransplantationen (außer Hornhaut oder Haare).</p> <p>Unkontrollierte Diabetes (Ausschluss aller Patienten mit HbA1c <math>\geq 8,5\%</math>).</p> <p>Bestätigte unkontrollierte Hypertonie (Patienten mit systolischem Blutdruck <math>\geq 160</math> mmHg oder diastolischem Blutdruck <math>\geq 100</math> mmHg müssen ausgeschlossen oder mit dem klinischen Monitor diskutiert werden).</p> <p>Unfähigkeit orale Medikamente einzunehmen.</p> <p>Schlechter Venenzugang.</p> <p>Weitere medizinische, psychiatrische und/oder soziale Gründe, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten für die Studie ungeeignet machen.</p> <p><i>Ausschlusskriterien aufgrund der Einnahme von PEG-IFNa und/oder RBV:</i></p> <p>Schwere psychiatrische Erkrankungen, welche den Gebrauch von PEG-IFNa nach Meinung des Prüfarztes verbieten würden, einschließlich, aber nicht nur, moderate oder schwere Depression, Vorgeschichte einer Depression in Verbindung mit einem Krankenhausaufenthalt, einer Elektrokrampftherapie, einer ausgedehnten Abwesenheit von der Arbeit oder einer erheblichen Beeinträchtigung von täglichen Funktionen, suizidalen oder mörderischen Gedanken, Vorgeschichte von schweren psychiatrischen Störungen einschließlich, aber nicht nur, Schizophrenie, Psychosen, bipolaren Störungen, post-traumatischem Stress, Manie etc.</p> <p>Vorgeschichte einer Hämoglobinopathie (z.B. einer Thalassaemie major oder Sichelzellanämie), eine Diagnose in Verbindung mit einem erhöhten Baselineisiko für eine Anämie (z.B. eine Spherozytose), eine hämolytische Anämie oder eine Erkrankung, für die eine Anämie medizinisch problematisch wäre.</p> <p>Bereits bestehende Erkrankungen, die das Auge, einschließlich der Retina, wesentlich beeinträchtigt. Patienten mit Diabetes oder Bluthochdruck müssen eine dokumentierte Augenuntersuchung (einschl. Retina) innerhalb der letzten 12 Monate vor</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierung vorweisen.</p> <p>Thyreoida-stimulierendes Hormon  <math>&lt;0,8 \times</math> Untergrenze des Normalwertes (LLN)  oder <math>&gt;1,2 \times</math> Obergrenze des Normalwertes  (ULN) des Referenzbereichs, außer der  Patient ist nach Meinung des Prüfarztes  euthyroid und das freie Thyroxin (T4) ist <math>\geq 0,8</math>  <math>\times</math> LLN und <math>\leq 1,2 \times</math> ULN.</p> <p>Vorgeschichte einer chronischen  Lungenerkrankung mit einer funktionalen  Einschränkung wie einer klinisch relevanten  chronisch obstruktiven Lungenerkrankung,  einer interstitiellen Lungenerkrankung, einer  pulmonalen Fibrose etc.</p> <p>Vorgeschichte einer Kardiomyopathie, einer  koronaren Herzkrankheit, eines interventiven  Eingriffs aufgrund einer koronaren  Herzkrankung, einer ventrikulären  Arrhythmie, einer kongestiven  Herzinsuffizienz, einer pulmonaren  Hypertension oder einer anderen bedeutsamen  Herzkrankung.</p> <p>Ergebnisse eines vorangegangenen oder  aktuellen Elektrokardiogramms, das auf eine  kardiovaskuläre Instabilität, einschließlich,  aber nicht nur, eine Myokardischämie, eine  andere bedeutsame Herzrhythmusstörung  und/oder ein unkontrollierter Bluthochdruck  hinweist.</p> <p>Immunologisch bedingte Erkrankung (z.B.  eine entzündliche Darmerkrankung, eine  Zöliakie, rheumatoide Arthritis, etc.).</p> <p><i>Physische Untersuchung und  Laborergebnisse:</i></p> <p>Bestätigte Alaninaminotransferase (ALT)  <math>\geq 5 \times</math> ULN.</p> <p>Bestätigtes Gesamt-Bilirubin <math>\geq 34</math> mol/l (oder  <math>\geq 2</math> mg/dl), außer der Patient hat eine  dokumentierte Vorgeschichte des Gilbert  Syndroms.</p> <p>Bestätigtes INR <math>\geq 1,7</math>.</p> <p>Bestätigter Albumin-Wert <math>\leq 3,5</math> g/dl (35 g/l).</p> <p>Bestätigter Thrombozyten-Wert <math>\leq 90 \times 10^9</math>  Zellen/l.</p> <p>Bestätigter ANC <math>&lt; 1,5 \times 10^9</math> Zellen/l  (bestätigter ANC <math>&lt; 1,2 \times 10^9</math> Zellen/l für  Schwarze/Afro-Amerikaner)</p> <p>Bestätigter Hämoglobinwert <math>\leq 12</math> g/dl (120  g/l) für Frauen und <math>\leq 13</math> g/dl (130 g/l) für  Männer.</p> <p>AFP-Wert <math>&gt; 100</math> ng/ml (<math>&gt; 82,6</math> IU/ml) oder  APF <math>\geq 50</math> und <math>&lt; 100</math> ng/ml (<math>\geq 41,3</math> IU/ml und  <math>\leq 82,6</math> IU/ml), dann wird ein Leberultraschall</p>

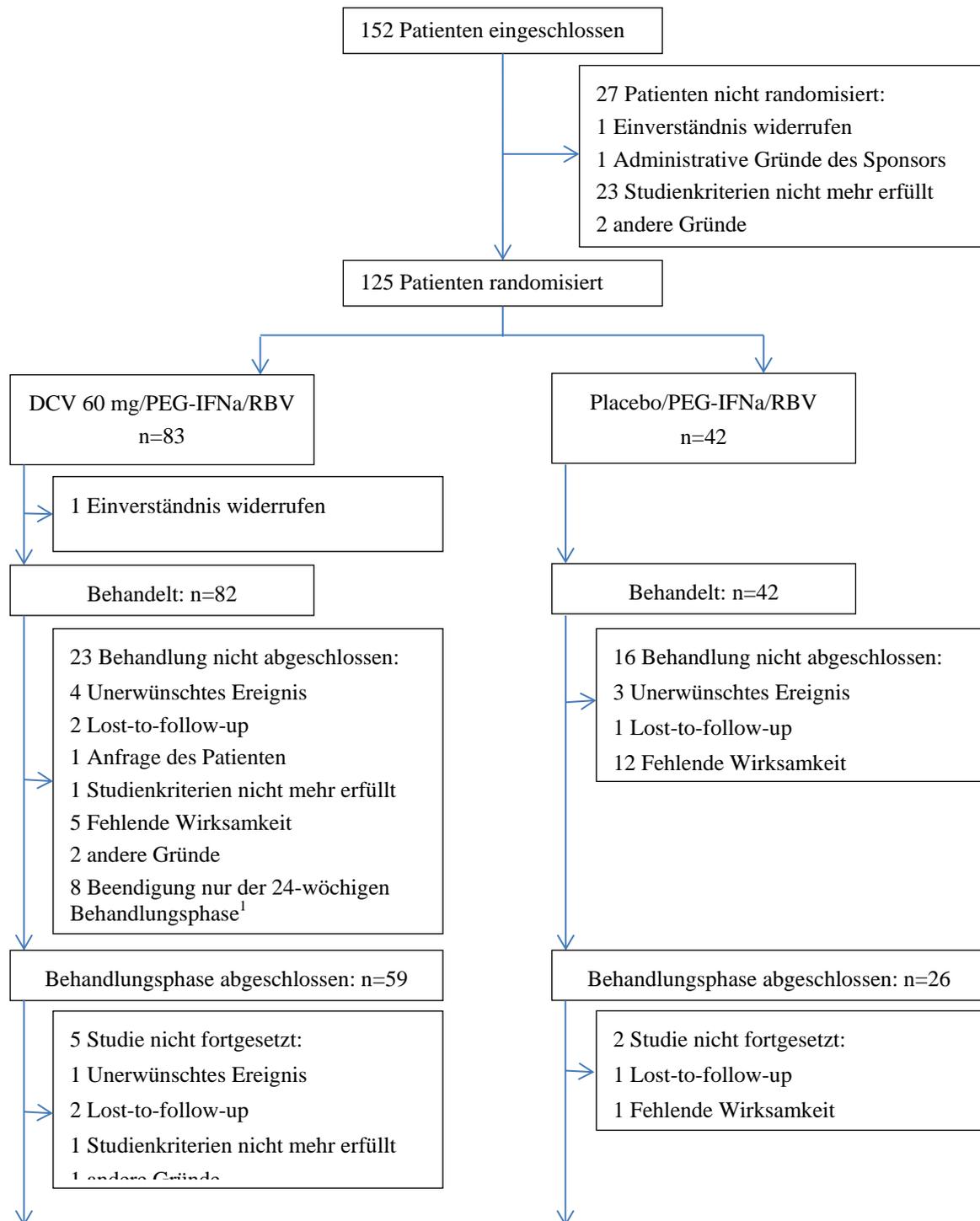
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>benötigt, Patienten, bei denen ein HCC vermutet wird, werden ausgeschlossen.</p> <p>Bestätigte Kreatinin-Clearance (geschätzt durch Cockcroft und Gault) <math>\leq 50</math> ml/min.</p> <p>QTcF oder QTcBt <math>&gt; 500</math> msec.</p> <p>Positiver HBsAg, HIV-1 oder HIV-2.</p> <p><i>Medizinische Vorgeschichte oder Laborparameter, welche eine Behandlung mit PEG-IFNa/RBV nicht möglich macht</i></p> <p><i>Vorgeschichte einer Hypersensitivität gegenüber Medikamenten mit ähnlichen biochemischen Strukturen wie Daclatasvir, PEG-IFNa oder RBV</i></p> <p><i>Reproduktionspezifische Ausschlusskriterien:</i></p> <p>Frauen und Männer, die nicht den Einschlusskriterien zum Reproduktionsstatus erfüllen</p> <p>Sexuell aktive, zeugungsfähige Männer, deren Partnerinnen bei Screening schwanger waren</p> <p><i>Weiter Ausschlusskriterien:</i></p> <p>Gefängnisinsassen oder Patienten, die unfreiwillig inhaftiert sind</p> <p>Patienten, die zwangsmäßig aufgrund einer psychiatrischen oder physischen Erkrankung interniert sind</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	internationale, multizentrische Studie an 26 Studienzentren (11 in Frankreich, 1 in Griechenland, 2 in Italien, 1 in Puerto Rico, 4 in Spanien, 3 in Großbritannien und 4 in den USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>DCV 60 mg/PEG-IFNa/RBV über 24 Wochen</p> <p>Bei Erreichen eines im Protokoll definierten Zielkriteriums (protocol defined response, PDR) (HCV-RNA <math>&lt; \text{LLOQ}</math>, TND zu beiden Wochen 4 und 12) wird eine Follow-up-Phase über weitere 48 Wochen angeschlossen bis 72 Wochen. Bei Nicht-Erreichen folgt für weitere 24 Wochen PEG-IFNa/RBV und dann FU für weitere 24 Wochen bis Woche 72.</p> <p>Placebo/PEG-IFNa/RBV über 24 Wochen, dann für weitere 24 Wochen PEG-IFNa/RBV und dann Follow-up für weitere 24 Wochen bis Woche 72.</p>
6	<b>Zielkriterien</b>	
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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Anteil an Patienten mit SVR<sub>12</sub>, definiert als HCV-RNA <math>&lt; \text{LLOQ}</math>, TD oder TND zu FU Woche 12</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p>

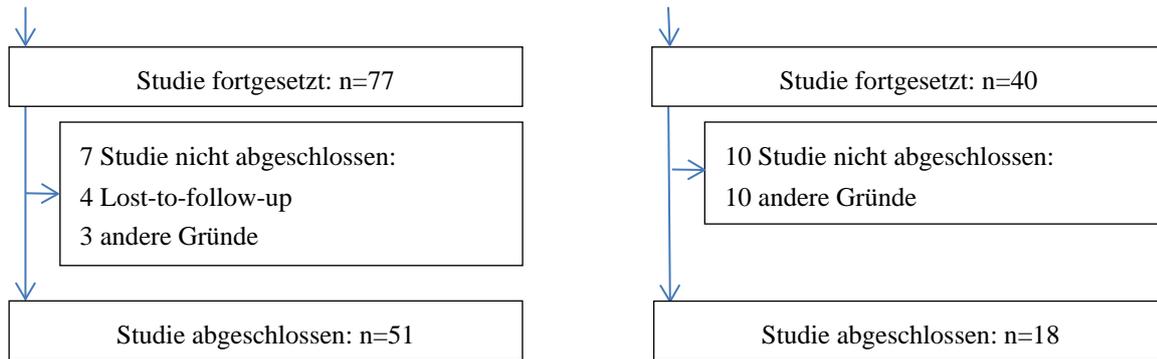
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	<p>HCV-RNA &lt;LLOQ, TD oder TND, zu Woche 1, 2, 4, 6, 8, 12, zu beiden Wochen 8 und 12, am Ende der Behandlung, zur FU Woche 24, zur FU Woche 48 für Patienten mit Response zu beiden Wochen 4 und 12</p> <p>HCV-RNA &lt;LLOQ und TND zu Woche 1, 2, 4, 6, 8, 12, zu beiden Wochen 8 und 12, am Ende der Behandlung, zur Follow-up-Woche 24, zur Follow-up-Woche 48 für Patienten mit Response zu beiden Wochen 4 und 12</p> <p>Patienten mit SVR<sub>12</sub> oder SVR<sub>24</sub> nach rs12979860 im IL28B-Gen</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <p>UE</p> <p>SUE</p> <p>Klinische Laborwerte</p> <p>Vitalzeichen (Blutdruck, Puls)</p> <p>Gewicht</p> <p>Physische Untersuchungen</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht zutreffend
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	80 Patienten in der DCV-Gruppe und 40 Patienten in der Placebo-Gruppe erbringen 90% Power um zu folgern, dass DCV/PEG-IFNa/RBV überlegen ist zu Placebo/PEG-IFNa/RBV gemessen anhand der SVR <sub>12</sub> . Annahmen dabei sind, dass die wahre SVR <sub>12</sub> -Rate unter Placebo 45% und unter DCV 75% beträgt, was einer Verbesserung um 30% entspricht.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	nicht zutreffend
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels Interactive –voice-response-systems (IVRS)
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung stratifiziert nach IL28B-Genotyp (CC oder nicht-CC) und nach Zirrhose-Status zu Baseline
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung mittels IVRS; Prüfarzt rief das IVRS alle vier Wochen während der Behandlung an um die Studienmedikation zu erhalten.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	IVRS durchgeführt von ICON Clinical Research, Interactive Technologies Group,

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Sugar Land, TX USA im Auftrag von BMS
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja; Patienten, welche die DCV/PEG-IFNa/RBV zu Woche 24 beendeten, wurden entblindet. b) Ja c) Auswerter waren bis zur Analyse zu Follow-up-Woche 12 verblindet
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation wurde doppelt verblindet in Flaschen bereitgestellt.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <p>Die antivirale Aktivität wird anhand der modifizierten ITT-Population (alle behandelten Patienten) und der beobachteten Werte zur entsprechenden Woche ermittelt. Die Differenz zwischen jeder DCV-Gruppe und der Placebo-Gruppe wird anhand der modifizierten ITT-Population (alle Patienten, für die das Responsekriterium vorliegt) ermittelt und mittels des Chochran-Mantel-Haenszel-Tests auf einem Signifikanzniveau von 5% getestet.</p> <p>Des Weiteren wurde die Differenz (DCV-Placebo) und das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall berechnet.</p> <p>Virologisches Versagen wird in 5 Kategorien eingeteilt. Patienten werden der am frühesten auftretenden Kategorie zugeteilt.</p> <p>Virologisches Versagen wird für jede Behandlungsgruppe separat berichtet. Die Anzahl an Relapsen (alle Patienten, die mindestens einen Relapse während der Follow-up-Periode haben) werden anhand der modifizierten ITT-Population berichtet.</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <p>Die Häufigkeit von UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen werden nach Intensität, abnormale Laborwerte nach Toxizität für jede Behandlungsgruppe und jede Studienperiode (Behandlungsperiode und Follow-up) zusammengefasst.</p> <p>Der Prüfarzt entscheidet über Intensität und Kausalzusammenhang des unerwünschten Ereignisses mit der Studienmedikation. Die Zusammenfassung erfolgt anhand der Systemorganklasse (SOC) der bei BMS vorliegenden aktuellsten MedDRA Version). UE werden anhand der SOC und Preferred Terms (PT) berichtet, hier werden sowohl</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		schwerwiegende als auch nicht-schwerwiegende UE zusammengefasst. Hat ein Patient ein UE mit verschiedenen Intensitäten, so geht das mit der höchsten Intensität in die Zusammenfassung ein.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es werden Analysen stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Rasse, Ethnizität, Region, HCV-RNA-Ausgangswert, HCV-Genotyp, BMI-Ausgangswert, Zirrhose-Ausgangswert, Y93H-Resistenz, IL28B-Genotyp und viraler Response durchgeführt.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) DCV 60 mg: 83 Placebo: 42 b) und c) DCV 60 mg: 82 Placebo: 42
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	12. Dezember 2011 – 14. Oktober 2013
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

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





1: 8 Patienten in der DCV/PEG-IFNa/RBV-Gruppe erreichten das Response-Kriterium zu Woche 4 und 12, beendeten die 24-wöchige Behandlungsdauer und traten dann die Follow-up-Phase ein. Jedoch wurde das Erreichen des Response-Kriteriums nicht dem IVRS gemeldet, deshalb wurden diese Patienten vom IVRS als Studienabbrecher kategorisiert.

Abbildung 28: Patientenfluss der Studie AI444042

Tabelle 4-248 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AI444040

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u> Schätzung der Rate des dauerhaften virologischen Ansprechens 12 Wochen nach Therapieende (sustained virologic response, SVR<sub>12</sub>), definiert durch eine Hepatitis C-Virus Ribonukleinsäure (HCV-RNA)-Konzentration &lt; untere Grenze der Quantifizierbarkeit (lower limit of quantification, LLOQ), Signal detektiert (target detected, TD) oder Signal nicht detektiert (target not detected, TND) zur Follow-up (FU) Woche 12.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Erhebung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sofosbuvir (SOF) und Daclatasvir (DCV)±Ribavirin (RBV) bei 12- oder 24-wöchiger Behandlung gemessen durch die Häufigkeit von Todesfällen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) und abnormale Laborwerte vom Grad 3/4.</p> <p>Charakterisierung des pharmakokinetischen Fließgleichgewichts (steady state) von DCV, SOF und den PSI-6206- und PSI-352707-Metaboliten.</p> <p>Schätzung des Effekts von DCV auf das Fließgleichgewicht von SOF und den PSI-6206- und PSI-352707-Metaboliten, wenn die Ausgangssubstanzen zusammen verabreicht werden.</p> <p>Schätzung der Rate an Patienten, mit HCV-RNA &lt;LLOQ, TD oder TND an Woche 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 und 22; am Ende der Behandlung (nach 12 oder 24 Wochen der Behandlung); an FU Wochen 4, 12, 24, 36 und 48 pro Behandlungsgruppe.</p> <p>Schätzung der Rate an Patienten, mit HCV-RNA &lt;LLOQ, TND an Woche 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 und 22; am Ende der Behandlung (nach 12 oder 24 Wochen der Behandlung); an FU Wochen 4, 12, 24, 36 und 48 pro Behandlungsgruppe.</p> <p>Beschreibung der Rate an Patienten mit Breakthrough und Relapse.</p> <p>Charakterisierung der Entwicklung antiviraler Resistenzen durch genomische Substitution des HCV.</p> <p>Schätzung der SVR<sub>24</sub>-Rate an FU Woche 24.</p> <p><u>Explorative Zielkriterien:</u> Beschreibung der Sicherheit und</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verträglichkeit definiert durch UE, Abnormalitäten der Vitalparameter, Elektrokardiogrammmessungen, physischen Untersuchungen und klinischen Laborwerten.</p> <p>Untersuchung des Zusammenhangs zwischen DCV, SOF sowie den PSI-6206- und PSI-352707-Metaboliten und den Sicherheitsendpunkten sowie den Endpunkten zur antiviralen Wirksamkeit.</p> <p>Untersuchung des Effekts von RBV auf DCV, SOF, PSI-6206- und PSI-352707 bzgl. des PK-Profiles, wenn die Ausgangssubstanzen mit und ohne RBV gegeben werden.</p> <p>Untersuchung der Ähnlichkeit zwischen der Gabe von DCV im Fließgleichgewicht mit und ohne SOF, der Vergleich beruht auf historischen Daten, bei denen DCV alleine gegeben wurde.</p> <p>Verhältnis zwischen antiviraler Wirksamkeit und Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) in Genen, die Proteine der Interferon <math>\lambda</math> (IFN<math>\lambda</math>)-Familie (IL-28B) kodieren sowie möglicherweise dem RBV-Transportprotein ENT1.</p> <p>Beschreibung des Serum-IP-10-Baselinelevels und Veränderungen des Serum IP-10 nach der Behandlung.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>parallele, randomisierte, offene, ambulante Phase-II-Studie</p> <p>Die Randomisierung erfolgt getrennt für die Gruppen A-F (Therapie-naive Patienten mit 24-wöchiger Behandlungsphase) , G-H (Therapie-naive Patienten mit HCV-Genotyp (GT)1 mit 12-wöchiger Behandlungsphase) und I-J (mit Telaprevir [TVR] bzw. Boceprevir [BOC] vorbehandelte Patienten mit HCV-GT1 mit 24-wöchiger Behandlungsphase). Innerhalb jeder Gruppe wurden die Patienten den Studiengruppen zu gleichen Teilen zugeteilt.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	nicht zutreffend
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Unterschiede Einwilligungserklärung.</p> <p>Für Behandlungsgruppen A-H: Therapie-naiv, keine vorherige Einnahme eines Wirkstoffs der Interferon-Klasse (z.B. IFN<math>\alpha</math>, PEG-IFN<math>\alpha</math>),</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>RBV oder einer anderen HCV-spezifischen direkt wirkenden antiviralen Medikation (einschl. BMS-790052 und PSI-7977 oder einer experimentellen Therapie).</p> <p>Für Behandlungsgruppen I-J: Versageneiner Therapie mit TVR und BOC, bei der empfohlenen Dosis von TVR (750 mg TID) bzw. BOC (800 mg TID).</p> <p>Patienten mit HCV-GT1-Infektion, die auf Behandlung mit TVR/ PEG-IFNa/RBV bzw. BOC/ PEG-IFNa/RBV nicht angesprochen haben und als Nonresponder (HCV-RNA nachweisbar am Ende der Behandlung), Relapser (HCV-RNA nicht nachweisbar [TND] am Ende der Behandlung, aber quantifizierbar innerhalb 24 Wochen der Follow-up-Phase) oder als Patienten mit Breakthrough (Anstieg der HCV-RNA von mehr als 1 log über den Tiefststand oder nachweisbare (&gt;LOQ) HCV-RNA nach einer Periode, in der die HCV-RNA nicht nachweisbar war) eingestuft werden können.</p> <p>HCV-GT1a, 1b, 2 oder 3 dokumentiert durch i) positiv für anti-HCV-Antikörper, HCV-RNA oder ein positiver GT-Test in den letzten 6 Monaten vor Screening oder ii) positiv für anti-HCV-Antikörper und einer HCV-RNA-Viruslast <math>\geq 10^5</math> IU/ml (100.000 IU/ml) an Screening mit Ergebnissen einer Leberbiopsie, welche konsistent zu einer HCV-Infektion sind.</p> <p>HCV-RNA-Viruslast <math>\geq 10^5</math> IU/ml (100.000 IU/ml) an Screening.</p> <p>Eines der folgenden Kriterien: i) dokumentierter Fibrosetest <math>\leq 0,72</math> und AST/Thrombozyten-Ratio-Index (AST to platelet ratio index, APRI) <math>\leq 2</math> oder ii) dokumentierte Leberbiopsie innerhalb der letzten 24 Monate vor Tag 1, die die Abwesenheit einer Zirrhose zeigt.</p> <p>Patienten mit chronischen medizinischen Erkrankungen, welche meist bei älteren Patienten auftreten, können in der Studie nach Urteil des Prüfarztes teilnehmen wenn: i) der Patient medizinisch stabil ist; ii) es unwahrscheinlich ist, dass die Studie aufgrund der Notwendigkeit einer Behandlung oder einer signifikanten Veränderung der Medikation abgebrochen werden muss; iii) die Erkrankung keine übermäßigen körperlichen Beschwerden verursachen; iv) die medizinische Erkrankung keine besondere Unterbringung erfordert, die der Prüfarzt als unmäßig oder problematisch erachtet.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>BMI zwischen 18 und 35 kg/m<sup>2</sup>.</p> <p>Männer und Frauen zwischen 18 und 70 Jahren.</p> <p>Gebärfähige Frauen sowie Männer mit gebärfähigen Partnerinnen müssen eine hoch effektive Methode zur Empfängnisverhütung verwenden (zwei separate Formen, davon eine effektive Barriere Methode) um eine Schwangerschaft während der Studie und für 6 Monate nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation zu verhindern.</p> <p>Gebärfähige Frauen benötigen einen negativen Schwangerschaftstest (Serum- oder Urintest) (Mindestsensitivität 25 IU/l oder ähnliche Einheiten von HCG) in den 24 Stunden vor der ersten Einnahme der Studienmedikation.</p> <p>Frauen dürfen nicht stillen.</p> <p>Männer müssen zustimmen während der Studienteilnahme und für 6 Monate nach der letzten Dosis kein Sperma zu spenden.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Patienten dürfen keine Kontraindikationen gegen PEG-IFN oder RBV haben, da diese als Notfallmedikation vorgesehen sind.</p> <p>Anzeichen eines Gesundheitszustandes, der mit einer chronischen Lebererkrankung außer HCV in Verbindung steht (z.B. Hämochromatose, autoimmune Hepatitis, stoffwechselbedingte oder alkoholbedingte Lebererkrankungen oder Lebererkrankungen aufgrund von Toxinexposition).</p> <p>Vorgeschichte einer Varizenblutung, einer hepatischen Enzephalopathie oder einer Ascitis, die die Behandlung mit Diuretika oder eine Punktion erfordern.</p> <p>Vorgeschichte einer Hämophilie.</p> <p>Vorgeschichte einer Torsade de pointes</p> <p>Akute Krebserkrankung oder Krebserkrankung in der medizinischen Vorgeschichte der letzten 5 Jahre vor Studieneinschluss (Ausnahmen bilden das in situ Zervixkarzinom oder angemessen kontrollierte Nicht-Melanome-Hautkrebserkrankungen).</p> <p>Gastrointestinale Erkrankungen oder chirurgische Eingriffe, welche die Absorption der Studienmedikation beeinflussen können (Cholezystektomien sind erlaubt).</p> <p>Blut- oder Plasmaspenden an eine Blutbank oder in einer klinischen Studie (ausgenommen eines Screenings oder eines Follow-up-Besuchs bei weniger als 50 mL) in den letzten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4 Wochen vor Studienbeginn.</p> <p>Bluttransfusionen in den letzten 4 Wochen vor Studienbeginn.</p> <p>Unfähigkeit orale Medikamente einzunehmen.</p> <p>Schlechter Venenzugang.</p> <p>Vorgeschichte einer klinisch signifikanten Herzerkrankung.</p> <p>Kürzlicher (in den letzten 6 Monaten) Drogen- oder Alkoholmissbrauch definiert durch das DSM-IV.</p> <p>Eine anderer medizinischer, psychiatrischer oder sozialer Grund, der den Patienten nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet für die Teilnahme an der Studie macht.</p> <p>Hinweis auf eine organische Funktionsstörung, die nicht altersgemäß ist oder ein Gesundheitszustand, der in einem instabilen Status enden kann</p> <p>Per Histopathologie einer Leberbiopsie dokumentierte Zirrhose, die vor der ersten Dosis durchgeführt wurde.</p> <p>QTcF <math>\geq 450</math> msec an Screening oder Tag 1, bestätigt durch ein wiederholtes ECG.</p> <p>Positiver Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen (HBsAg) Bluttest, positiver HIV-1- oder HIV-2-Antikörpertest.</p> <p>Vorgeschichte eines G6PD-Mangels</p> <p>Positiver Urin- oder Serumtest für bHCG (bei Frauen) an Screening oder vor der ersten Dosierung.</p> <p>Eines der folgenden Laborergebnisse an Screening oder vor der ersten Dosis, das außerhalb der durch das Zentrallabor definierten Bereiche liegt und mittels einer wiederholten Messung bestätigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i) Hämoglobin <math>\leq 11</math> g/dL für Frauen und <math>\leq 12</math> g/dL für Männer</li> <li>ii) Neutrophile (absolut) <math>\leq 1.500</math>/ml (<math>&lt; 1.200</math>/ml für schwarze Patienten)</li> <li>iii) Thrombozytenzahl <math>&lt; 90.000</math>/ml</li> <li>iv) ALT <math>&gt; 5</math> x ULN</li> <li>v) Direktes Bilirubin <math>&gt; 1,5</math> x ULN</li> <li>vi) Albumin <math>&lt; 3,2</math> g/dL</li> <li>vii) Kreatinin- Clearance (geschätzt durch die Methode nach Cockcroft und Gault) <math>&lt; 60</math> mL/min</li> </ul> <p>Schwere psychiatrische Erkrankung, besonders eine unbehandelte oder instabile Depression, die nach dem Urteil des Prüfarztes den Gebrauch von PEG-IFNa-2a verbieten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>würde.</p> <p>Vorgeschichte einer Hämoglobinopathie (z.B. einer Thalassaemia major oder Sichelzellanämie), Diagnose die mit einem erhöhten Baseline-Anämie-Risiko assoziiert ist, hämolytische Anämie oder Erkrankung, bei der eine Anämie medizinisch problematisch wäre.</p> <p>Vorgeschichte einer Funktionsstörung der Schilddrüse, die nicht ausreichend kontrolliert wird oder eines Schilddrüsenfunktionstests, der einen abnormalen Schilddrüsenfunktionstest anzeigt.</p> <p>Vorgeschichte einer chronischen Lungenerkrankung mit funktioneller Einschränkung.</p> <p>Vorgeschichte einer Kardiomyopathie, einer koronaren Herzerkrankung (einschl. Angina), Eingriff aufgrund einer koronaren Herzerkrankung (einschl. Angioplastie, Setzen eines Stents, Bypass-Operation), ventrikuläre Arrhythmie oder einer anderen klinisch relevanten Herzerkrankung.</p> <p>Bereits vorhandene Augenerkrankung, welche durch eine Augen- oder Netzhautuntersuchung als klinisch signifikant eingestuft wurde (alle Patienten mit einer Vorgeschichte einer Diabetes oder eines Bluthochdrucks müssen eine dokumentierte Augenuntersuchung in den letzten 12 Monaten vor Randomisierung vorweisen).</p> <p>Eine bekannte Kontraindikation zu PEG-IFNa-2a oder RBV, nicht weiter spezifiziert.</p> <p>Vorgeschichte einer Allergie gegen BMS-790052, PSI-7977, PEG-IFNa, RBV oder verwandte Substanzen.</p> <p>Vorgeschichte einer signifikanten Medikamentenallergie (z.B. Anaphylaxie oder Hepatotoxizität).</p> <p>Gefängnisinsassen oder Patienten, die unfreiwillig inhaftiert sind.</p> <p>Personen, die zwangsweise wegen einer psychiatrischen oder physischen (z.B. Infektionskrankheit) Erkrankung festgehalten werden.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	multizentrische Studie in 18 Studienzentren (17 in den USA und 1 in Puerto Rico)
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Therapie-naive Patienten mit 24-wöchiger Behandlungsphase: SOF 400 mg QD für 7 Tage, dann zusätzlich DCV 60 mg QD für GT1a/1b

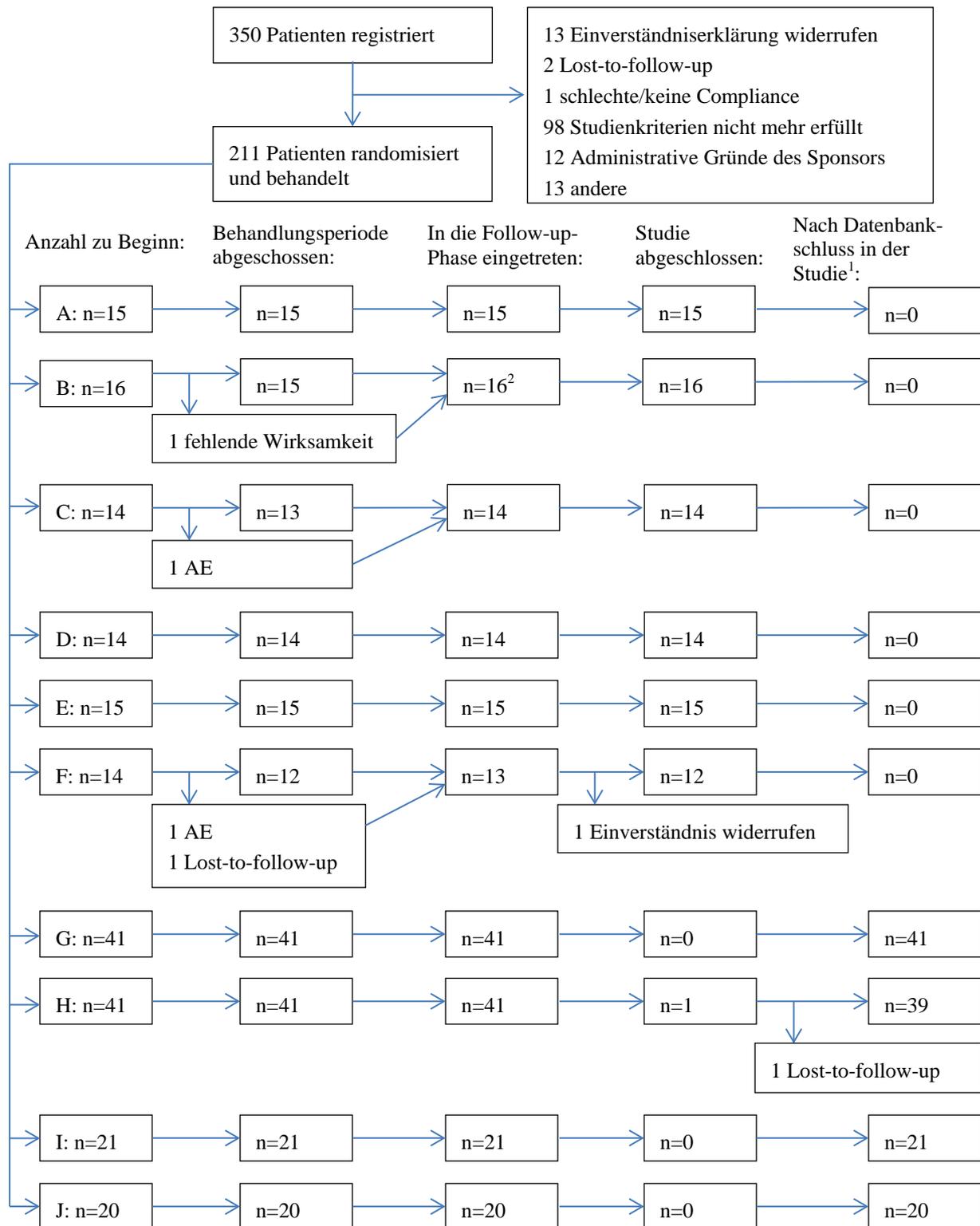
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>SOF 400 mg QD für 7 Tage, dann zusätzlich DCV 60 mg QD für GT2/3</p> <p>DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD für GT1a/1b</p> <p>DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD für GT2/3</p> <p>DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD/RBV für GT1a/1b</p> <p>DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD/RBV für GT2/3</p> <p>Therapie-naive Patienten vom GT1 mit 12-wöchiger Behandlungsphase:</p> <p>DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD</p> <p>DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD/RBV</p> <p>Mit TVR bzw. BOC vorbehandelte Patienten vom GT1 mit 24-wöchiger Behandlungsphase:</p> <p>DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD</p> <p>DCV 60 mg QD/SOF 400 mg QD/RBV</p> <p>Nach der Behandlungsphase folgt jeweils eine 48-wöchige Follow-up-Phase bis Woche 72 (A-F und I-J) bzw. bis Woche 60 (G-H)</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	<p>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</p>	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u> SVR12</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Anteil an Patienten mit HCV-RNA &lt;LLOQ, TD oder TND an Woche 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 und 24 der Behandlung; am Ende der Behandlung (nach 12 oder 24 Wochen oder weniger Behandlung, nach Gruppe) und zur Follow-up-Woche 2 (nur in Gruppen G, H, I und J), 4, 12, 24, 36 und 48.</p> <p>Anteil an Patienten mit HCV-RNA &lt;LLOQ, TND an Woche 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 und 24 der Behandlung; am Ende der Behandlung (nach 12 oder 24 Wochen oder weniger Behandlung, nach Gruppe) und zur Follow-up-Woche 2 (nur in Gruppen G, H, I und J), 4, 12, 24, 36 und 48.</p> <p>Anteil an Patienten mit SVR24, definiert als HCV-RNA &lt;LLOQ, TD oder TND zur Follow-up-Woche 24.</p> <p>Anteil der Patienten mit breakthrough während der Behandlungsphase.</p> <p>Anteil der Patienten mit Relapse während des Follow-up.</p> <p>Absolute Werte und Veränderungen von Baseline in log<sub>10</sub> HCV-RNA an den geplanten Zeitpunkten.</p> <p>Maximal beobachtete log<sub>10</sub> HCV-RNA Veränderungen von Baseline.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zeitpunkte der maximal beobachteten log<sub>10</sub> HCV-RNA Veränderungen von Baseline.</p> <p>Anteil an Patienten mit HCV-RNA &lt;LLOQ, TD, TND an jedem Zeitpunkt.</p> <p>Häufigkeit genomischer Substitutionen für jeden HCV-Genotyp die mit dem virologischen Nonresponse assoziiert sind</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <p>Todesfälle, SUE, UE die zum Therapieabbruch führen, Grad ¼ UE, Grad ¾ abnormale Laborwerte</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Aufnahme des PSI-352707-Metaboliten in die Auswertung des PK nach Aufforderung der FDA
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der Stichprobenumfang wird so gewählt, dass die Wahrscheinlichkeit, die SVR12 zu unterschätzen, auf ein sinnvolles Niveau fällt. Bei einem Stichprobenumfang von 14 beträgt die Wahrscheinlichkeit, einen wahren Wert von 90% um mehr als 10% zu unterschätzen bei 0,16. Diese Wahrscheinlichkeit nimmt auf 0,13 bzw. 0,04 ab, wenn der Stichprobenumfang auf 20 bzw. 40 erhöht wird. Für die Gruppen G und H erlaubt ein Stichprobenumfang von 40 die Berechnung der SVR mit einem 80%-Konfidenzintervall, das approximativ den Bereich ±10% um den beobachteten Wert abdeckt.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	nicht zutreffend
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	computergeneriertes Randomisierungsschema
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	In den Gruppen A, C, E, G und H wurde nach GT1a und 1b stratifiziert, in den Gruppen B, D und F nach GT2 und -3. In den Gruppen A, C und E war das Ziel, jeweils 2-4 Patienten mit GT1b aufzunehmen, in den Gruppen G und H sollten ≤8 Patienten mit GT1b sein. In den Gruppen B, D und F sollten von jedem GT ≥33% der Patienten enthalten sein.
<b>9</b>	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	Der Prüfarzt rief zum Einschluss der Patienten das IVRS an und erhielt eine fünfstellige Identifikationsnummer. Wenn klar war, dass der Patient die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt, rief der Prüfarzt zum Screening das IVRS an, um den Patienten zu randomisieren.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer	computergeneriertes Randomisierungsschema und IVRS durchgeführt von BMS.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	Probanden/Patienten waren nicht verblindet Behandler waren nicht verblindet Auswerter waren nicht verblindet
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Wirksamkeitsendpunkte:</u> Responsekriterien zur antiviralen Aktivität anhand der modifizierten ITT-Population (alle behandelten Patienten). Im Zähler steht die Anzahl der Patienten, die das Responsekriterium zur entsprechenden Woche erreicht haben, im Nenner die Anzahl aller Patienten mit mind. einer Behandlung. Ein 80%-Konfidenzintervall, berechnet nach der exakten Methode, wird dargestellt.</p> <p>Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte anhand der modifizierten ITT-Population.</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u> Die Häufigkeit von UE, SUE, Todesfällen, UE die zum Therapieabbruch führen und UE, die zu einer Dosisänderung von RBV führen, werden zusammengefasst Hat ein Patient ein UE mit verschiedenen Intensitäten, so geht das UE mit der höchsten Intensität in die Zusammenfassung ein. Anzahl anhand der modifizierten ITT-Population Kodiert nach den SOC der bei BMS vorliegenden aktuellsten MedDRA Version. UE, die eine Notfalltherapie erfordern, werden separat dargestellt.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es werden Analysen stratifiziert nach HCV GT (1a, 1b, 2, 3) und IL-28B RS12979860 GT (CC, non-CC) durchgeführt.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	a), b) und c) A: 15; B: 16; C: 14; D: 14; E: 15; F: 14; G: 41; H: 41; I: 21; J: 20; Gesamt: 211

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	01. Juni 2011 – 30. Januar 2013
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär
a: nach CONSORT 2010.		

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



<sup>1</sup> Bei Datenbankschluss befanden sich Patienten aus den Gruppen G-J noch in der Follow-up-Periode

<sup>2</sup> Ein Patient in der Follow-up-Periode mit Notfalltherapie

Abbildung 29: Patientenfluss der Studie AI444040

Tabelle 4-249 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Jacobson 2011

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA im Plasma 24 Wochen nach der letzten geplanten Dosis der Studienmedikation (SVR<sub>24</sub>)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA zu Woche 72, 4, 12, 4 und 12, am Ende der Behandlung, 12 Wochen nach der letzten geplanten Dosis der Studienmedikation</p> <p>Anteil der Patienten mit Relapse definiert als bestätigte nachweisbare HCR RNA zwischen dem Ende der Behandlung und 24 Wochen nach der letzten geplanten Dosis der Studienmedikation, nachdem am Ende der Behandlung keine HCV-RNA nachweisbar war</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	nicht bekannt
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u> keine vorherige Behandlung der Hepatitis C-Erkrankung Alter zwischen 18 und 70 Jahre HCV-GT1-Infektion mit nachgewiesener chronischer Hepatitis (bestätigt durch eine Leberbiopsie innerhalb eines Jahres vor Screening) Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose waren geeignet Keine Koinfektion mit HBV und HIV Neutrophilenzahl <math>\geq 1.500/\mu\text{L}</math> Plateletzahl <math>\geq 90.000/\mu\text{L}</math> Hämoglobinwert mind. 12g/dl für Frauen oder 13 g/dl für Männer</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Dekompensierte Leberzirrhose Lebererkrankungen aufgrund anderer</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Ursachen Hepatozelluläres Karzinom
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	internationale, multizentrische Studie in 123 Studienzentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	T12PR: TVR 750 mg/PEG-IFNa/RBV über 12 Wochen, dann PEG-IFNa/RBV. Bei nicht nachweisbarer HCV-RNA zu Woche 4 und 12 wurde PEG-IFNa/RBV über 12 Wochen gegeben, sonst über 36 Wochen T8PR: TVR 750 mg/PEG-IFNa/RBV über 8 Wochen, dann PCB/PEG-IFNa/RBV über 4 Wochen, dann PEG-IFNa/RBV über 12 beziehungsweise 36 Wochen (Kriterium wie oben) PR: PCB/PEG-IFNa/RBV über 12 Wochen, dann PEG-IFNa/RBV über 12 beziehungsweise 36 Wochen (Kriterium wie oben)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA im Plasma 24 Wochen nach der letzten geplanten Dosis der Studienmedikation (SVR <sub>24</sub> ) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA zu Woche 72, 4, 12, 4 und 12, am Ende der Behandlung, 12 Wochen nach der letzten geplanten Dosis der Studienmedikation Anteil der Patienten mit Relapse definiert als bestätigte nachweisbare HCR RNA zwischen dem Ende der Behandlung und 24 Wochen nach der letzten geplanten Dosis der Studienmedikation, nachdem am Ende der Behandlung keine HCV-RNA nachweisbar war
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 350 Patienten in jeder Behandlungsgruppe bringt 92% Power, um einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu zeigen. Dabei wird ein zweiseitiger Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzlevel von 5% verwendet. Dabei wird eine Responserate von 50% in der PR-Gruppe und 64% in den TVR-Gruppen erwartet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von	Keine Angaben zu Zwischenanalysen.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Kriterium für einen vorzeitigen Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch bei Patienten in einer der TVR-Gruppen: HCV-RNA $\geq 1.000$ IU/ml zu Woche 4. Diese Patienten erhalten weiter PEG-IFNa/RBV. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch bei allen Patienten: Veränderung der HCV-RNA zu Baseline von weniger als $2 \log_{10}$ zu Woche 12 HCV-RNA nachweisbar zu einem Zeitpunkt zwischen Woche 24 und 40
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	nicht bekannt
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach GT1 Subtyp (a, b, unbekannt) und Viruslast zu Baseline (HCV-RNA $< 800.000$ IU/ml, $\geq 800.000$ IU/ml)
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	nicht bekannt
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	nicht bekannt
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Probanden/Patienten waren verblindet b) Behandler waren verblindet c) Beurteiler nicht bekannt
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angaben
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte werden anhand aller Patienten analysiert, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Auswertung des primären Endpunkts mittels eines logistischen Regressionsmodells mit SVR als abhängige Variable und Behandlung, GT-Subtyp und Baseline HCV-RNA als Faktoren.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Auswertung innerhalb 10 präspezifizierter Subgruppen
Resultate		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) T12PR, T8PR und PR: 365 b) und c) T12PR: 363; T8PR: 364; PR: 361
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	März 2008 bis Mai 2010
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

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

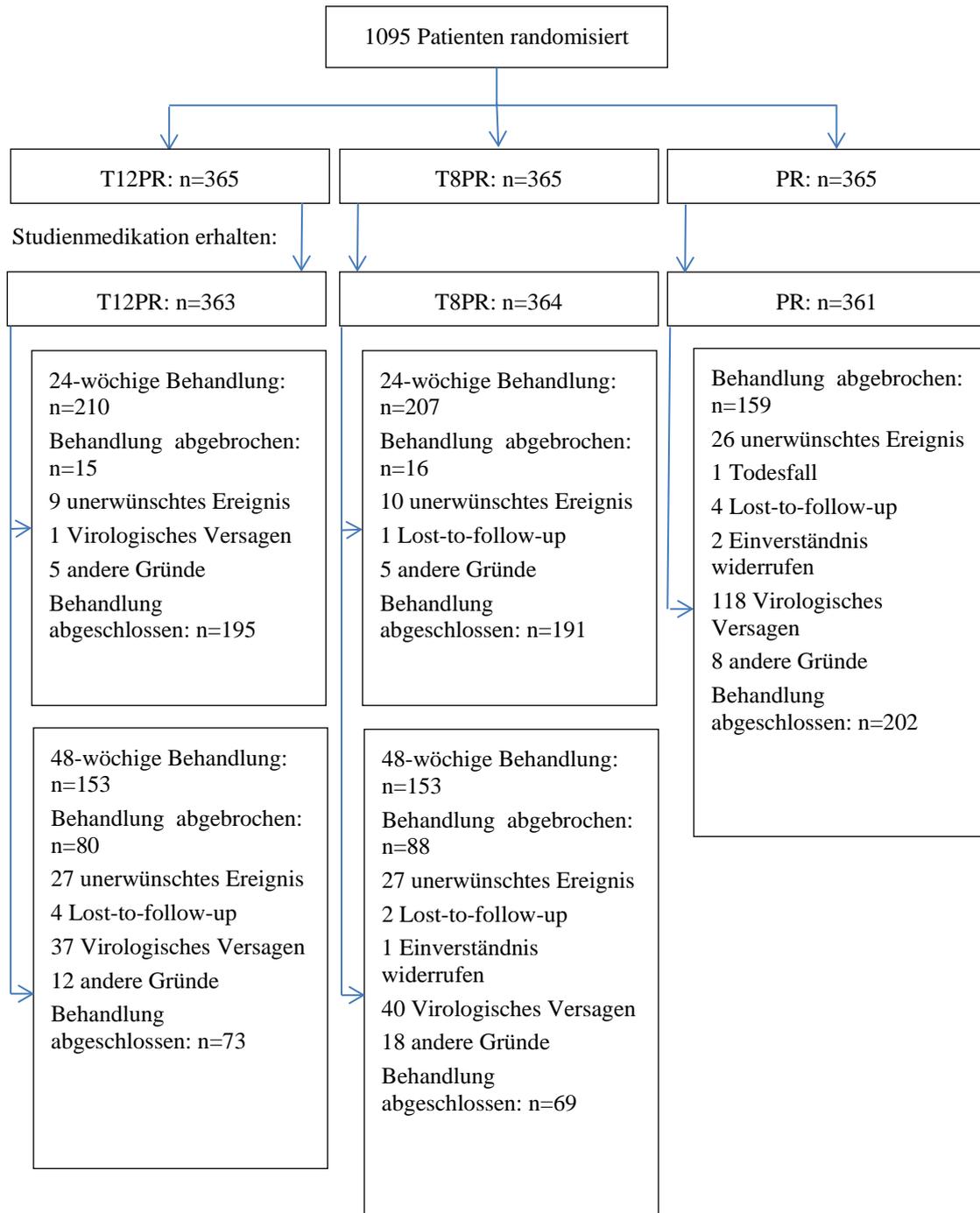


Abbildung 30: Patientenfluss der Studie Jacobson 2011

Tabelle 4-250 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sherman 2011

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Ziel:</u> Beleg der Nichtunterlegenheit einer Behandlung mit TVR/PEG-IFNa/RBV über 12 Wochen gefolgt von einer Behandlung mit PEG-IFNa/RBV über 24 Wochen im Vergleich zu einer Behandlung mit TVR/PEG-IFNa/RBV über 12 Wochen gefolgt von einer Behandlung mit PEG-IFNa/RBV über 48 Wochen</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u> Dauerhaftes virologisches Ansprechen definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA am Ende der Behandlungsphase und 24 Wochen nach der letzten geplanten Dosis der Studienmedikation</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u> Körperliche Untersuchungen Laborwerte UE erhoben nach den Kriterien der Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome (DAIDS). Für UE, die nicht in den DAIDS-Kriterien gelistet sind, wurden Kriterien im Studienprotokoll definiert. Elektrokardiographie an Baseline</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, offene Nichtunterlegenheits-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 (Zuteilung innerhalb der Responder definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA zu Woche 4 und 12)
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	nicht bekannt
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u> Keine vorherige Behandlung der Hepatitis C-Erkrankung Alter zwischen 18 und 70 Jahre Chronische HCV-GT1-Infektion (bestätigt mind. sechs Monate vor Screening) Nachweisbare HCV-RNA zum Screening Keine Koinfektion mit HBV und HIV Neutrophilenzahl <math>\geq 1.500/\mu\text{l}</math></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Plateletzahl <math>\geq 90.000/\mu\text{l}</math></p> <p>Hämoglobinwert mind. 12g/dl für Frauen oder 13 g/dl für Männer</p> <p>Leberbiopsie innerhalb eines Jahres vor Screening oder während der Screening-Periode, falls eine Biopsie mehr als ein Jahr zuvor eine Leberzirrhose anzeigte.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Dekompensierte Leberzirrhose</p> <p>Lebererkrankungen aufgrund anderer Ursachen</p> <p>Krebserkrankung in den letzten fünf Jahren (außer Basalzellkarzinom)</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	internationale, multizentrische, offene Studie in 74 Studienzentren in Belgien, den Niederlanden und den USA (einschließlich Puerto Rico)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Alle Patienten: TVR 750 mg/PEG-IFNa/RBV über 12 Wochen</p> <p>Bei anhaltendem raschen virologischen Ansprechen (extended rapid virologic response, eRVR) definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA zu Woche 4 und 12 Randomisierung 1:1 zu weiteren 12 Wochen PEG-IFNa/RBV (T12PR24) oder zu weiteren 48 Wochen PEG-IFNa/RBV (T12PR48).</p> <p>Falls die eRVR nicht erreicht wurde, weitere 48 Wochen PEG-IFNa/RBV</p>
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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Dauerhaftes virologisches Ansprechen definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA am Ende der Behandlungsphase und 24 Wochen nach der letzten geplanten Dosis der Studienmedikation</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <p>Körperliche Untersuchungen</p> <p>Laborwerte</p> <p>UE, erhoben nach den Kriterien der Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome (DAIDS). Für UE, die nicht in den DAIDS-Kriterien gelistet sind, wurden Kriterien im Studienprotokoll definiert.</p> <p>Elektrokardiographie an Baseline</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 157 Patienten in jeder Behandlungsgruppe bringt 80% Power, um

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		eine Nichtunterlegenheit von T12PR24 zu T12PR48 zu zeigen. Dabei beträgt die Nichtunterlegenheitsschranke -10,5%. Für die beobachtete SVR-Rate wird ein Wert von 90% angenommen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	nicht bekannt
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung, Stratifizierung nach GT1 Subtyp (a, b, unbekannt) und Ethnizität (schwarz oder nicht-schwarz)
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	nicht bekannt
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	nicht bekannt
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	Probanden/Patienten, Behandler und Beurteiler waren nicht verblindet
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angaben
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte werden anhand aller Patienten analysiert, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention	a), b) und c) T12PR24 nach eRVR: 162 T12PR48 nach eRVR: 160 T12PR48 nach Nichterreichen der eRVR: 118

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Oktober 2008 bis Juni 2010
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

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

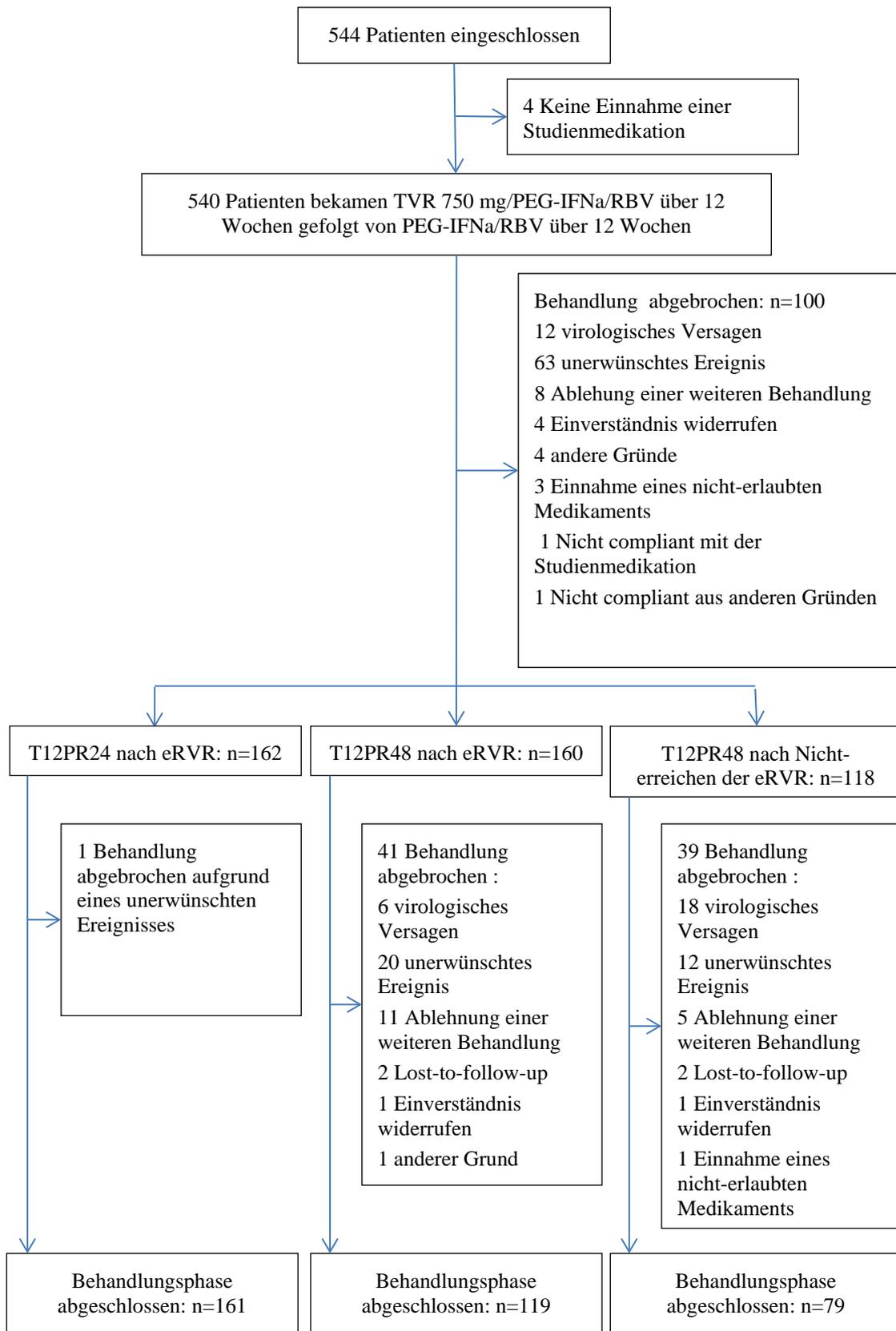


Abbildung 31: Patientenfluss der Studie Sherman 2011

Tabelle 4-251 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Abu-Mouch 2011

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung, ob das Hinzufügen von Vitamin D, einem potenten Immunmodulator, das Ansprechen des Hepatitis C-Virus (HCV) auf eine antivirale Therapie verbessert
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisiert, prospektiv, Verhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter 18-65 Jahre</li> <li>- chronische HCV-Infektion des Genotyps 1</li> <li>- keine vorherige Behandlung der Hepatitis C</li> <li>- seronegativ für HBV-, HDV- und HIV-Infektion</li> <li>- absolute Neutrophilenzahl &gt;1.500/mm<sup>3</sup>, Thrombozytenzahl &gt;90.000/mm<sup>3</sup></li> <li>- normaler Hämoglobinspiegel</li> <li>- innerhalb der 2 Jahre vor Aufnahme in die Studie war eine Leberbiopsie erforderlich</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dekompensierte Lebererkrankung (Zirrhose mit Child-Pugh-Score &gt;9)</li> <li>- klinisch signifikante Lebererkrankungen anderer Ursache</li> <li>- Vorhandensein eines Leberzellkarzinoms</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	2 medizinische Zentren in Israel
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Pegyliertes Interferon alfa (PEG-IFNa) -2b (1,5 µg pro kg Körpergewicht) plus orales Ribavirin (RBV) 1.000 mg/Tag (bei einem Körpergewicht <75 kg) bzw. 1.200 mg/Tag (bei einem Körpergewicht >75 kg) und Vitamin D3 (Vitamidyne D, Fischer Pharmaceuticals, Israel) 2.000 IU/Tag, Ziel-Serumspiegel >32 ng/ml) über 48 Wochen Vitamin D3 wurde in Form oraler Tropfen über 4 Wochen vor Beginn der antiviralen Behandlung verabreicht und nachdem der

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Serumspiegel bei allen Patienten in der Behandlungsgruppe bei &gt;32 ng/ml lag. Der Spiegel des ergänzend verabreichten Vitamin D blieb während der Therapie erhalten, die Dosierung war dieselbe wie in der Lead-in-Phase.</p> <p>Die Kontrollgruppe mit 36 Patienten (Durchschnittsalter 49 ± 7 Jahre, 60% männlich) erhielt über 48 Wochen PEG-IFNa-2b (1,5 µg/kg Körpergewicht) plus RBV (1.000-1.200 mg/Tag) ohne Vitamin D3.</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	<p>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</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Virales Ansprechen zu Woche 4 (RVR) und 12 (EVR) während der Therapie sowie zu Woche 24 nach der Behandlung (SVR). <u>Keine ausdrückliche Erwähnung sekundärer Endpunkte. Dokumentierte Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vitamin-D-Spiegel</li> <li>– Entzündungs-Biomarker</li> <li>– Insulinresistenz</li> <li>– oxidativer Stress</li> <li>– UE</li> </ul> <p>Die Plasma-HCV-RNA-Spiegel wurden mithilfe des COBAS TaqMan HCV-Tests, Version 1.0 (Roche Molecular Systems) bestimmt, mit einer unteren Grenze der Quantifizierbarkeit von 35-45 IU/ml und einer unteren Nachweisgrenze von 10 IU/ml. Der HCV-RNA-Spiegel wurde beim Screening und während des Behandlungszeitraums zu Woche 4, 12 und 48 gemessen. Alle Patienten hatten mindestens einen Follow-up-Termin 24 Wochen nach Abschluss der Behandlung. Für Personen mit nicht nachweisbarem HCV-RNA-Spiegel fand 24 Wochen später ein weiterer Follow-up-Termin statt, bei dem der HCV-RNA-Spiegel erneut gemessen wurde. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde als SVR definiert, d. h. als nicht nachweisbare HCV-RNA 24 Wochen nach der Behandlung. Die Elimination der HCV-RNA gemäß Polymerasekettenreaktion in Echtzeit (RT-PCR) wurde zu Woche 4 (RVR), Woche 12 (vollständiges EVR) und zu Woche 48 der Behandlung (<i>early treatment response</i>, ETR) bestimmt. Patienten mit ETR, bei denen HCV-RNA-Tests während des Follow-up positiv ausfielen, wurden als Relapser eingeordnet. Breakthrough wurde definiert als eine Erhöhung des HCV-RNA-Spiegels um 1</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		log <sub>10</sub> -Einheit im Vergleich zum niedrigsten Wert. Die Therapie wurde abgesetzt, wenn der quantitative HCV-RNA-Spiegel zu Woche 12 im Vergleich zu den Baseline-Werten um <2 log gefallen war, und zu Woche 24, wenn HCV-RNA noch bei den Patienten nachweisbar war, bei denen diese zu Woche 12 um >2 log abgesunken war.
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	keine Angabe
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angabe
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden aufgrund möglicher Unterschiede im Vitamin-D-Spiegel nach ethnischen Gruppen (z. B. russisch/jüdisch/arabisch) stratifiziert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	keine Angabe
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) keine Angabe b) keine Angabe c) keine Angabe
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Ergebnisse wurden als Mittelwert ± SD ausgedrückt. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen wurde für kategoriale Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test und für kontinuierliche Variablen mit dem Mann-Whitney-Rangsummentest beurteilt. Die Spearman-Korrelation wurde verwendet, um

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Korrelationen zwischen Variablen auszudrücken. Der primäre Endpunkt der Studie war der Nachweis eines Einflusses von Vitamin D auf das virale Ansprechen in Woche 4 und 12 während der Therapie und zu Woche 24 nach der Behandlung. Es wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um unabhängige Prädiktoren für SVR festzustellen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Die statistischen Analysen fanden mit Hilfe des Softwareprogramms WINSTAT (Kalmia, CA, USA) statt.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Virologische Ansprechen nach Baseline-Variablen
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 36 vs. 36 b) 36 vs. 36 c) 36 vs. 36
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Kein Patient brach die Behandlung ab.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	keine Angabe Nachbeobachtung bis Woche 24 nach Behandlung
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

Keine ausreichenden Informationen für einen Flow-Chart verfügbar.

Tabelle 4-252 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bacon 2011

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirkung der Kombination aus Boceprevir und pegyliertem Interferon/Ribavirin zur erneuten Behandlung von Patienten mit chronischer HCV-Infektion des Genotyps 1
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisiert, Phase III, doppelblind, Verhältnis: 1:2:2
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Relevante Modifikationen in der 1. Änderung (P05101AM1), abgeschlossen am 26. Mai 2009:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Angabe, dass zusätzlich zur Überwachung der Hämoglobinwerte nach Beginn der Erythropoietintherapie eine wöchentliche Überwachung des Blutdrucks zu erfolgen hat</li> </ul> <p>Relevante Modifikationen in der 2. Änderung (P05101AM2), abgeschlossen am 2. Dezember 2009:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- die pharmakogenomischen Zeitpunkte für die Probenahme wurden erweitert</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient sprach auf Interferon an (Minstdauer der Therapie 12 Wochen)</li> <li>- bereits behandelt</li> <li>- Erwachsene</li> <li>- chronische HCV-Infektion des Genotyps 1</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatitis B</li> <li>- Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus</li> <li>- klinisch signifikante Lebererkrankungen anderer Ursache</li> <li>- nicht kontrollierter Diabetes mellitus</li> <li>- schwere psychiatrische Erkrankung und aktiver Substanzmissbrauch</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	80 Zentren in Nordamerika und Europa
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: 4 Wochen PEG-IFN/RBV, anschließend 44 Wochen Placebo/PEG-IFN/RBV

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gruppe 2: 4 Wochen PEG-IFN/RBV, gefolgt von 32 Wochen BOC/PEG-IFN/RBV, bei nachweisbarer HCV-RNA zu Woche 8 (jedoch nicht nachweisbarer zu Woche 12) gefolgt von Placebo/PEG-IFN/RBV</p> <p>Gruppe 3: 4 Wochen PEG-IFN/RBV, anschließend 44 Wochen BOC/PEG-IFN/RBV</p> <p>PEG-IFNa-2b wurde einmal pro Woche subkutan in einer Dosis von 1,5 µg pro kg Körpergewicht verabreicht, Ribavirin in einer geteilten Tagesdosis von 600 bis 1.400 mg pro Tag auf Grundlage des Körpergewichts. Die Behandlung mit Boceprevir bestand in der oralen Verabreichung in einer Dosis von 800 mg dreimal täglich (Einnahme zu den Mahlzeiten in einem Abstand von 7 bis 9 Stunden zwischen den Dosen) in vier Kapseln zu je 200 mg.</p> <p>Die in allen Gruppen angewendete Stoppregele war, dass das Nichterreichen eines nicht nachweisbaren HCV-RNA-Spiegels zu Woche 12 zum Abbruch der gesamten Behandlung und zum Eintritt ins Follow-up führte.</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR), definiert als nicht nachweisbare Plasma-HCV-RNA zu Woche 24 des Follow-up-Zeitraums</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Frühes Ansprechen, nicht nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel zu Woche 8</li> <li>- Relapse</li> </ul> <p><u>Weitere Endpunkte:</u> UE</p> <p>Die HCV-RNA-Plasmaspiegel wurden mit Hilfe des TaqMan-Assays 2.0 (Roche Diagnostics) gemessen, der eine untere Grenze der Quantifizierbarkeit von 25 IU/ml und eine untere Nachweisgrenze 9,3 IU/ml hat. Die untere Nachweisgrenze wurde zur Entscheidungsfindung zu verschiedenen Zeitpunkten während der Studie eingesetzt. Die Messung erfolgte beim Screeningtermin, bei Baseline, alle 2 Wochen bis Woche 12, danach zu Woche 16, 20, 24, 30, 36, 42 und</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		48 sowie zu Woche 4, 12 und 24 des Follow-up-Zeitraums.
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Relevante Modifikationen in der 2. Änderung (P05101AM2), abgeschlossen am 2. Dezember 2009:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ein wichtigstes sekundäres Ziel und ein Endpunkt wurden ergänzt, um SVR in den experimentellen Gruppen nur bei den Patienten zu vergleichen, die Boceprevir bzw. Placebo bekamen</li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie hatte eine statistische Power von 90%, um eine absolute Verbesserung der SVR-Rate um 21 Prozentpunkte gegenüber der Rate in Gruppe 1 aufzuzeigen (ausgehend von SVR-Raten von 22% in der Kontrollgruppe und 43% in den Boceprevir-Gruppen), wobei ein zweiseitiger Chi-Quadrat-Test und ein Alpha-Wert von 0,05 eingesetzt wurden.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Studie umfasste eine Stoppregel, nach der die gesamte Therapie bei Patienten abgebrochen wurde, die bis spätestens zur 12. Behandlungswoche keinen nicht nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel erreichten.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine Stratifizierung erfolgte nach früherem Ansprechen auf die Therapie (ausgebliebenes Ansprechen oder Relapse) und nach HCV-Subgenotyp (1a oder 1b), der durch Sequenzierung der 5'-nicht-kodierenden Region des HCV bestimmt worden war (Trugene). Patienten mit HCV-Infektion des Genotyps 1, deren HCV-Subtyp nicht klassifiziert werden konnte, wurden nach dem Zufallsprinzip einer der Behandlungsgruppen zugewiesen. Der Subtyp des HCV-Genotyps 1 wurde auch durch Sequenzierung der nicht-strukturellen Region 5B (NS5B) bestimmt (Virco).
<b>9</b>	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	IVRS
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer	IVRS

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a-c) Die Studie wurde hinsichtlich der Verabreichung von Boceprevir doppelt verblindet.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Placebo stimmte mit Boceprevir überein.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre statistische Vergleich wurde mit Hilfe eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests durchgeführt (nach Adjustierung an die Baseline-Stratifizierungsfaktoren). Zur Überprüfung auf Typ-I-Fehler in der primären Analyse wurde ein Step-down-Ansatz angewendet. Gruppe 3 wurde zunächst mit Gruppe 1 verglichen. Wenn der P-Wert für den Vergleich weniger als 0,05 betrug, fand der nächste Vergleich (Gruppe 2 und Gruppe 1) statt. Ein ähnlicher Step-down-Ansatz wurde vorab festgelegt, um eine Überprüfung auf den Typ-I-Fehler im Hinblick auf das wichtigste sekundäre Ziel durchzuführen. Um Multiplizität zwischen den primären und wichtigsten sekundären Analysen zu berücksichtigen, fanden die wichtigsten sekundären Analyse nur dann statt, wenn die Signifikanz der primären Vergleiche festgestellt worden war. Für SVR berechnete P-Werte werden nur für die beiden vorab festgelegten primären und wichtigsten sekundären Vergleiche zur Verfügung gestellt.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Eine zusammenfassende Statistik wird für alle drei Behandlungsregimes und Patienten-Subgruppen dokumentiert, die anhand vorspezifizierter Baseline-Merkmale definiert wurden. Zur Bewertung des anhaltenden virologischen Ansprechens wurden multivariable logistische Regressionsanalysen unter Berücksichtigung des Behandlungsregimes und vorspezifizierter Baseline-Merkmale durchgeführt. Zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren des anhaltenden virologischen Ansprechens wurde ein schrittweises Verfahren eingesetzt (mit $P = 0,05$ als Schwellenwert für Variablen, die in das Modell aufgenommen und im endgültigen Modell beibehalten werden sollten). Außerdem wurden ein

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		schrittweises logistisches Regressionsmodell an das Ansprechen (Abnahme des HCV-RNA-Spiegels gegenüber Baseline von $\geq 1,0 \log_{10}$ IU/ml vs. $< 1,0 \log_{10}$ IU/ml) in Behandlungswoche 4 sowie Baseline-Merkmale angepasst.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Gruppe 1: 80, Gruppe 2: 162, Gruppe 3: 162 b) Gruppe 1: 80, Gruppe 2: 162, Gruppe 3: 161 c) Gruppe 1: 80, Gruppe 2: 162, Gruppe 3: 161
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening von August bis November 2008 Nachbeobachtung bis Woche 72
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

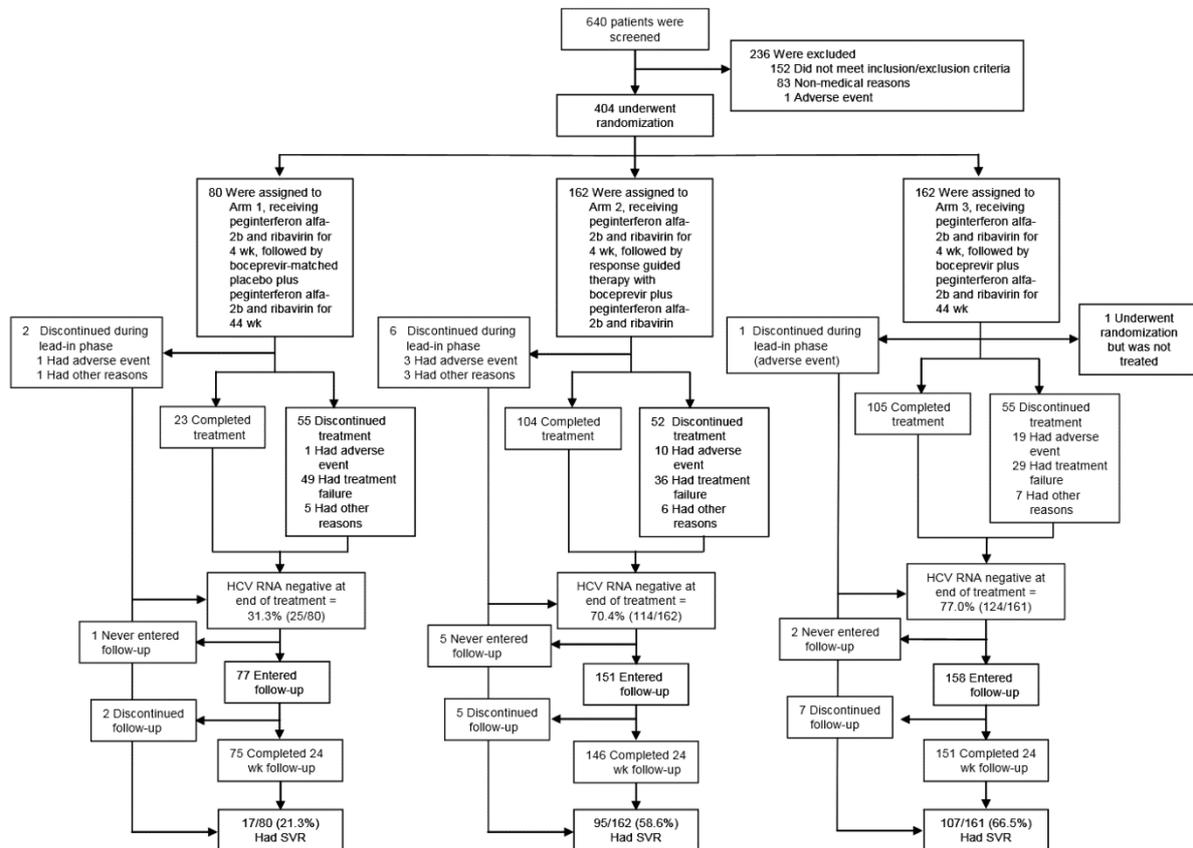


Abbildung 32: Patientenfluss der Studie Bacon 2011

Tabelle 4-253 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Berg 2006

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Wirksamkeit und Sicherheit einer 48-wöchigen vs. 72-wöchigen Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa-2a plus Ribavirin bei zuvor unbehandelten Patienten mit HCV-Infektion des Typs 1
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	prospektiv, offen, multizentrisch, randomisiert, Verhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten beiderlei Geschlechts</li> <li>- Alter 18 bis 70 Jahre</li> <li>- kompensierte chronische HCV-Infektion des Genotyps 1, die bisher nicht mit IFN-alfa und/oder Ribavirin behandelt wurde</li> <li>- positiver Test auf Anti-HCV (Enzym-Immunassay der dritten Generation)</li> <li>- HCV-RNA-Spiegel &gt;1.000 IU/ml laut quantitativer Reverse-Transkriptions-Polymerasekettenreaktion</li> <li>- (PCR) (Amplicor Monitor HCV V2.0; Roche Molecular Systems, Mannheim, Deutschland; untere Nachweisgrenze 600 IU/ml)</li> <li>- erhöhter Spiegel von Alaninaminotransferase (ALT) im Serum beim Screening</li> <li>- in den 18 Monaten vor Aufnahme in die Studie gewonnene Probe aus einer Leberbiopsie, die chronische Hepatitis erkennen ließ</li> <li>- Neutrophilen- und Thrombozytenzahl von mindestens 1.500/µl bzw. 90.000/µl</li> <li>- Hämoglobinwert von mindestens 12 g/dL bei Frauen und 13 g/dL bei Männern; Kreatininspiegel &lt;1,5 mg/dL</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HCV-Infektion eines anderen Genotyps als 1 (d. h. HCV-Typen 2-6)</li> <li>- dekompensierte Lebererkrankung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- andere Ursachen der Lebererkrankung</li> <li>- Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus</li> <li>- Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus</li> <li>- Autoimmunerkrankungen</li> <li>- klinisch signifikante kardiovaskuläre oder Herzanomalien</li> <li>- Organtransplantationen</li> <li>- systemische Infektionen</li> <li>- klinisch signifikante Blutgerinnungsstörungen</li> <li>- nachgewiesene maligne Neoplasie</li> <li>- begleitende immunsuppressive Medikation</li> <li>- übermäßiger täglicher Alkoholkonsum oder Drogenmissbrauch im zurückliegenden Jahr</li> <li>- nicht bereit zu verhüten</li> <li>- Schwangerschaft</li> <li>- Stillzeit</li> </ul> <p>männliche Partner schwangerer Frauen</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	18 Zentren in Deutschland
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Behandlung über 48 Wochen (Gruppe A) oder 72 Wochen (Gruppe B)</p> <p>Behandlung: PEG-IFNa-2a (40 kDa) (Pegasys; Roche, Basel, Schweiz) in einer Dosis von 180 µg (0,5-mL-Fertigspritze) wurde einmal pro Woche subkutan injiziert. Ribavirin (Copegus; Roche) wurde jeweils morgens und abends oral in einer Dosis von 400 mg verabreicht.</p> <p>Dosisanpassungen wurden nach Standardverfahren vorgenommen. So wurde die Dosis von PEG-IFNa je nach Schweregrad eines unerwünschten Ereignisses zunächst auf 135 µg und danach ggf. weiter auf 90 oder 45 µg pro Woche reduziert. Bei Ribavirin erfolgte die Dosisreduzierung in 200-mg-Schritten. Dosisbeschränkungen galten nicht als Kriterien für das Ausscheiden von Patienten aus der Studie.</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	<u>Primärer Endpunkt:</u> anhaltendes virologisches Ansprechen,

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>definiert als nicht nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel im Serum am Ende der Follow-up-Evaluation (24 Wochen)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anhaltende biochemische Reaktion, definiert durch die Normalisierung des ALT-Spiegels am Ende des Follow-up-Zeitraums</li> <li>- virologische SVR-Raten während der Behandlung, bestimmt durch qualitative und quantitative HCV-RNA-Tests zu Woche 4, 12 und 24 und am Ende der Behandlung</li> <li>- Evaluation prädiktiver Parameter in Verbindung mit SVR (die folgenden Baseline-Parameter wurden analysiert: Alter des Patienten, Ethnizität, Geschlecht, Körpergewicht, BMI, GGT, ALT, Glukose, Thrombozytenzahl, HCV-RNA-Serumkonzentrationen, HCV-Subtyp (1a vs. 1b), Vorhandensein von Zirrhose und die Relevanz frühen virologischen Ansprechens (EVR) zu Woche 4 und 12, bestimmt mittels qualitativer und quantitativer HCV-RNA-Tests)</li> <li>- UE</li> </ul> <p>Alle Patienten wurden ambulant auf Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit der Behandlung hin bewertet. Der HCV-RNA-Spiegel als primäre Wirksamkeitsvariable wurde zu Woche 4, 12, 24, 48 und 72 (Gruppe B) und dann zu Woche 12 und 24 des Follow-up-Zeitraums beurteilt. Die Quantifizierung des HCV-RNA-Spiegels erfolgte mittels PCR-Test (Amplicor Monitor HCV, Version 2.0; Roche Molecular Systems; untere Nachweisgrenze 600 IU/ml). Das Ansprechen am Ende der Behandlung und das SVR wurden mit Hilfe eines qualitativen PCR-Tests bewertet (Amplicor HCV; Roche Molecular Systems; untere Nachweisgrenze 50 IU/ml). HCV-Genotypisierung erfolgte durch reverse Hybridisierung (InnoLiPA HCV; Innogenetics, Gent, Belgien). Histologische Ergebnisse wurden von lokalen Pathologen nach international standardisierten Kriterien klassifiziert. Zwecks besseren Vergleichs zwischen den verschiedenen lokalen Pathologen wurden die einzelnen Fibrose-Stadien als Stadium 3 oder darüber bzw. weniger als Stadium 3 dokumentiert</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		(d. h. vorhandene Zirrhose/Übergang zur Zirrhose bzw. keine Zirrhose). Patienten mit einer Abnahme des HCV-RNA-Spiegels um weniger als 2 logarithmische Schritte nach 24-wöchiger Behandlung im Vergleich zur Baseline galten als Nonresponder und wurden von der weiteren Studienbehandlung ausgeschlossen.
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die primäre Analyse wurde eine SVR-Rate von ca. 30-40% geschätzt. Das Studienziel bestand in der Feststellung eines Unterschieds zwischen 48-wöchigem und 72-wöchigem Behandlungsplan von mindestens 15% (entspricht einer SVR-Rate von 35% bzw. 50%) mit statistischer Signifikanz ( $\alpha$ -Fehler 0,05; zweiseitiger $\beta$ -Fehler 0,20). Für diese Analyse wurden 366 auswertbare Patienten benötigt (183 Patienten pro Behandlungsgruppe). Ausgehend von einer Abbruchquote von 20% waren 458 Patienten zu rekrutieren (229 pro Behandlungsgruppe). Primäres Ziel der sekundären Analyse war es, prognostische Faktoren für SVR in beiden Gruppen separat zu identifizieren. Je nach Prävalenz oder Verteilung der potenziellen Prädiktoren in der Stichprobe waren die nachweisbaren Wirkungsgrößen mit denen in der primären Analyse vergleichbar.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral per Fax, nachdem die Laboranalysen vorlagen
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	in festen 4er-Blöcken ohne Stratifizierung
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral (Chiltern International GmbH, Frankfurt, Deutschland) per Fax
<b>10</b>	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?	Chiltern International GmbH, Frankfurt, Deutschland
<b>11</b>	Verblindung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsparameter der Studie erfolgte in erster Linie anhand der Intention-To-Treat-Stichprobenpopulation, die alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>Die deskriptive Analyse umfasste absolute und relative Häufigkeiten für gruppierte Daten sowie Mittelwerte, Standardabweichungen und Bereiche für kontinuierliche skalierte Daten. Die Annahme einer Normalverteilung konnte (nach logarithmischer Transformation von Glukose-, ALT- und GGT-Spiegel) für alle kontinuierlich skalierten Daten (Kriterium: Schiefe zwischen -1 und +1) akzeptiert werden. Für statistische Vergleiche zwischen Patienten mit und ohne SVR wurde der Chi-Quadrat-Test (bei gruppierten Daten) bzw. der t-Test (bei kontinuierlichen Daten) eingesetzt. Um einen multivariaten prognostischen Score zu ermitteln, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Eine Kreuzklassifikation wurde angewendet, um unverzerrte Fehlerquoten für den multivariaten prognostischen Score zu erhalten. Der prognostische Wert mehrerer Prädiktoren und der multivariate Score wurden mittels Receiver-Operating-Characteristic-Kurvenanalyse dargestellt. Das Signifikanzniveau lag für alle statistischen Tests bei 0,05 (zweiseitig). Es wurden handelsübliche Software (SPSS für Windows, Version 11.5, SPSS Inc, Chicago, IL) und zur Kreuzklassifikation ein Makro (Schaltfläche „makros“, zu finden unter <a href="http://www.medizin.fu-berlin.de/statistik/">http://www.medizin.fu-berlin.de/statistik/</a>) verwendet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	keine Angabe
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Gruppe A + Gruppe B: 459 b) Gruppe A: 230, Gruppe B: 225 c) Gruppe A: 230, Gruppe B: 225
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening zwischen Dezember 2000 und Juli 2001 Nachbeobachtung bis 24 Wochen nach Behandlung
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

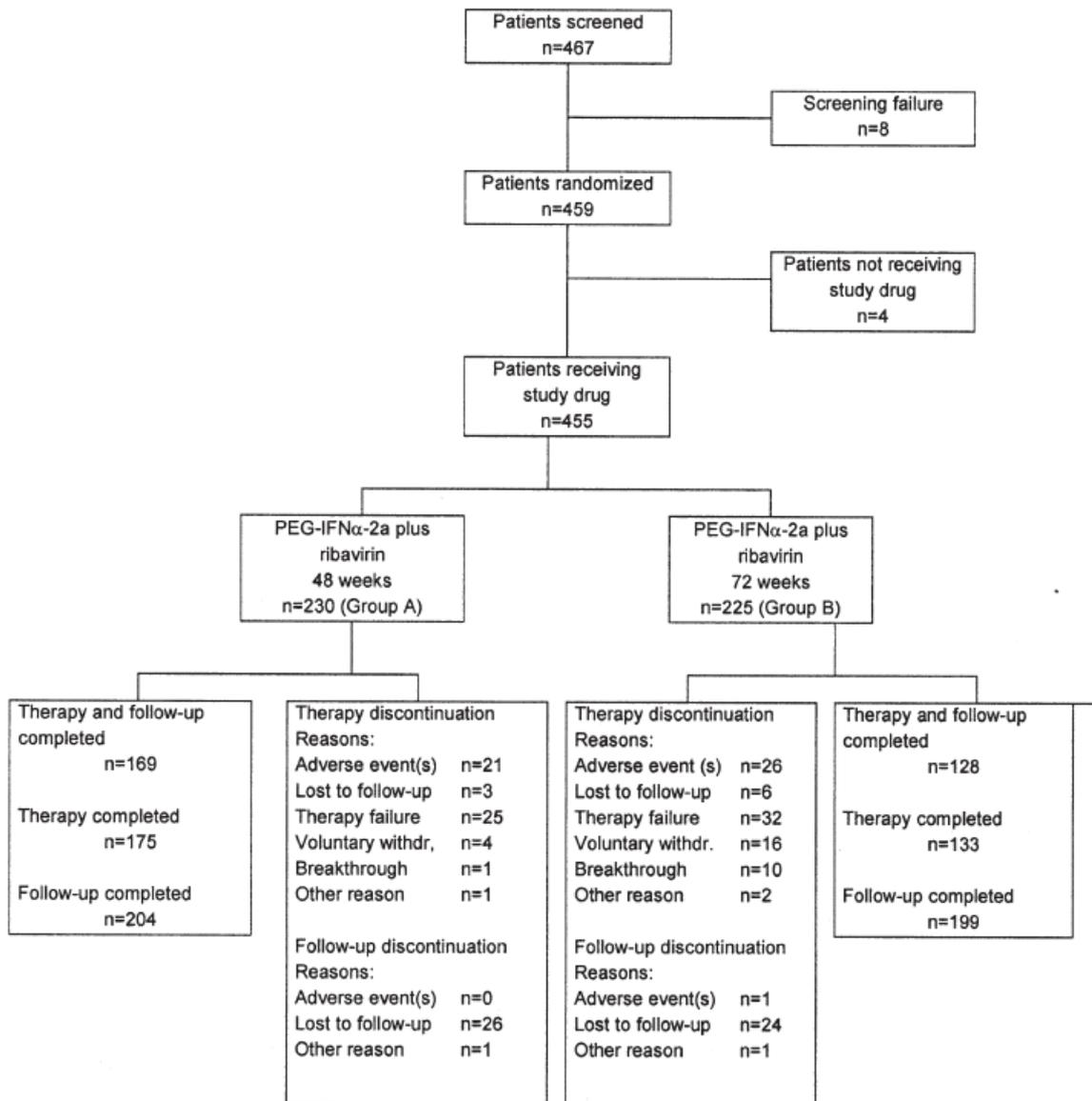


Abbildung 33: Patientenfluss der Studie Berg 2006

Tabelle 4-254 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Brady 2010

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit einer Induktionstherapie mit hochdosiertem pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit gewichtsbasiertem Ribavirin in der primären Behandlung von Patienten mit CHC des Genotyps 1 und 4
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	prospektiv, offen, multizentrisch, randomisiert, Verhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zuvor unbehandelt, mit CHC des Genotyps 1 oder 4</li> <li>- serologischer Nachweis einer HCV-Infektion mit positiven HCV-Antikörpern und nachweisbarer HCV-RNA sowie histologischer Nachweis einer fortschreitenden Lebererkrankung, die einer in den zurückliegenden 48 Monaten durchgeführten Leberbiopsie nach zu urteilen, einer Virus-Hepatitis entspricht</li> <li>- Zirrhosepatienten kamen für die Studie in Frage, wenn sie dem Child-Pugh-Status A entsprachen</li> <li>- Hämoglobinwerte <math>\geq 12</math> g/dL bei Frauen und <math>\geq 13</math> g/dL bei Männern; Leukozytenzahl <math>\geq 3.000/\text{mm}^3</math>, Neutrophilenzahl <math>\geq 1.500/\text{mm}^3</math>, Thrombozytenzahl <math>\geq 65.000/\text{mm}^3</math>, direkter Bilirubinspiegel innerhalb von 20% der oberen Normgrenze, Serumkreatinin innerhalb von 20% der oberen Normgrenze und Albumin innerhalb normaler Grenzwerte</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vorhandene CHC-Infektion, jedoch nicht des Genotyps 1 oder 4</li> <li>- frühere antivirale Therapie</li> <li>- Nachweis einer dekompensierten Lebererkrankung mit anderem Child-Pugh-Status als A</li> <li>- Nachweis einer koexistierenden Lebererkrankung, einschließlich HIV-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>oder Hepatitis-B-Koinfektion</li> <li>- Hämochromatose</li> <li>- <math>\alpha</math>-1-Antitrypsin-Mangel</li> <li>- Morbus Wilson</li> <li>- Autoimmunhepatitis</li> <li>- alkoholbedingte Lebererkrankung</li> <li>- Leberzellkarzinom</li> <li>- Schwangerschaft</li> <li>- psychiatrische Erkrankungen wie z. B. schwere Depressionen, Trauma des zentralen Nervensystems oder Anfallsleiden, bei denen Medikation erforderlich ist</li> <li>- signifikante kardiovaskuläre Dysfunktion innerhalb der zurückliegenden 12 Monate (z. B. Angina pectoris, Herzinsuffizienz, rezenter Myokardinfarkt, schwere, unkontrollierte Hypertonie oder signifikante Arrhythmie)</li> <li>- schlecht eingestellter Diabetes mellitus</li> <li>- chronische Lungenerkrankung</li> <li>- klinisch signifikante Anomalien der Retina</li> <li>- immunologisch vermittelte Erkrankungen</li> <li>- Erkrankung, bei der die chronische systemische Verabreichung von Steroiden erforderlich bzw. wahrscheinlich erforderlich ist</li> <li>- aktive klinische Gicht</li> <li>- Substanzmissbrauch in den zurückliegenden 6 Monaten</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	46 kommunale und universitäre Zentren in den Vereinigten Staaten
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Induktionsgruppe: PEG-IFNa-2b 3,0 µg/kg (Schering Plough, Kenilworth, NJ), einmal wöchentlich subkutan über 12 Wochen verabreicht, plus Ribavirin 13 ± 2 mg/kg; danach PEG-IFNa -2b 1,5 µg/kg, einmal wöchentlich subkutan verabreicht, plus Ribavirin 13 ± 2 mg/kg über 36 Wochen</p> <p>Standardtherapie-Gruppe: PEG-IFNa -2b 1,5 µg/kg, einmal wöchentlich subkutan verabreicht, plus Ribavirin 13 ± 2 mg/kg über 48 Wochen</p> <p>Ribavirin wurde zweimal täglich zum Essen verabreicht. Dabei erhielten Patienten, die weniger als 65 kg wogen, 800 mg/Tag, Patienten mit einem Gewicht von 65-85 kg 1.000 mg/Tag, Patienten von 86-105 kg</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>1.200 mg/Tag und Patienten über 105 kg 1.400 mg/Tag.</p> <p>Dosisanpassungen von PEG-IFNa-2b und Ribavirin waren nach dem Ermessen des Arztes am jeweiligen Zentrum zulässig. Die Verabreichung von Wachstumsfaktoren (entweder mit Granulozytenkoloniestimulierendem Faktor oder Erythropoietin) war nach dem Ermessen des Studienarztes ebenfalls zulässig. Wenn das auslösende Ereignis erfolgreich behandelt worden war, sollte die Dosis allmählich wieder auf die ursprüngliche Menge zurückgeführt werden.</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	<p>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</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR), definiert als dauerhafter Verlust von HCV-RNA nach 6 Monaten der Follow-up-Evaluation, nach Abschluss einer 48-wöchigen Behandlung = Woche 72)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- frühes virologisches Ansprechen (virusnegativ zu Woche 12)</li> <li>- Subgruppen-SVR-Analyse für afroamerikanische und hispanische Populationen: hohe (<math>\geq 400</math> K, 600 K, 800 K) versus niedrige (<math>&lt; 400</math> K) Baseline-Viruslast sowie Populationen mit hohem (<math>&gt; 85</math> kg) versus niedrigerem (<math>&lt; 85</math> kg) Körpergewicht</li> </ul> <p><u>Weitere Endpunkte:</u> Sicherheit und Verträglichkeit Die Serum-HCV-RNA wurde zu Woche 0, 12, 24 und 48 während der Behandlung und zu Woche 72 nach Abschluss der Therapie evaluiert. Sicherheit und Verträglichkeit wurden zu Woche 4, 8 und 12 und dann alle 4 Wochen evaluiert, bis 48 Therapiewochen abgeschlossen waren, ferner in Follow-up-Woche 4, 12 und 24. Die Evaluation erfolgte anhand von körperlichen und Laboruntersuchungen sowie anhand von Berichten klinischer UE.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Primärer Endpunkt war wie bereits erwähnt das SVR in jeder Gruppe, wozu eine

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Intention-To-Treat-Analyse eingesetzt wurde. Auf diesem Endpunkt basierte die Berechnung der Stichprobengröße. Mit 311 Patienten in der Standardbehandlungsgruppe und einer erwarteten SVR-Rate von 48% sowie 299 Patienten in der Induktionsgruppe ergibt sich bei einer Konfidenz von 95% eine Power von 80%, um einen Anstieg auf 60% in der Induktionsgruppe nachzuweisen (d. h. eine Zunahme um 12%).
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	zentrale computergestützte Randomisierung
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden stratifiziert, um eine gleichmäßige Verteilung der folgenden Faktoren zu gewährleisten: Ethnizität und fortgeschrittene Lebererkrankung (Stadium 3-4)
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	zentrale computergestützte Randomisierung
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	zentrale computergestützte Randomisierung
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Unabhängige Variablen in der vorliegenden Studie sind Behandlung (Standard, experimentell) und Zeit (12, 24, 48 und 24 Wochen nach der Behandlung). Die abhängigen Variablen sind Viruslast, Ethnizität, Körpergewicht, Alaninaminotransferase-Spiegel, Fibrose-Stadium, Nebenwirkungen und Abbruch. Die

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Nullhypothese ist, dass bei den abhängigen Variablen kein Unterschied hinsichtlich der Behandlung bzw. Zeit besteht. Die alternative Hypothese ist, dass bei den abhängigen Variablen ein Unterschied hinsichtlich der Behandlung bzw. Zeit besteht. Zur Bewertung der Nullhypothese und alternativen Hypothesen wurde eine Zwei-Faktoren-Varianzanalyse (Behandlung, Zeit) mit wiederholter Messung eines Faktors (Zeit) eingesetzt.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen nach Rasse, Ethnizität, Fibrose-Stadium, Baseline-Viruslast und Gewicht
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Induktionsgruppe: 299, Standardtherapie-Gruppe: 311 b) Induktionsgruppe: 292, Standardtherapie-Gruppe: 307 c) Induktionsgruppe: 299, Standardtherapie-Gruppe: 311
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Aufnahme von Patienten in die Studie begann im März 2002, der letzte Patient wurde im März 2005 aufgenommen. Nachbeobachtung bis Woche 72
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

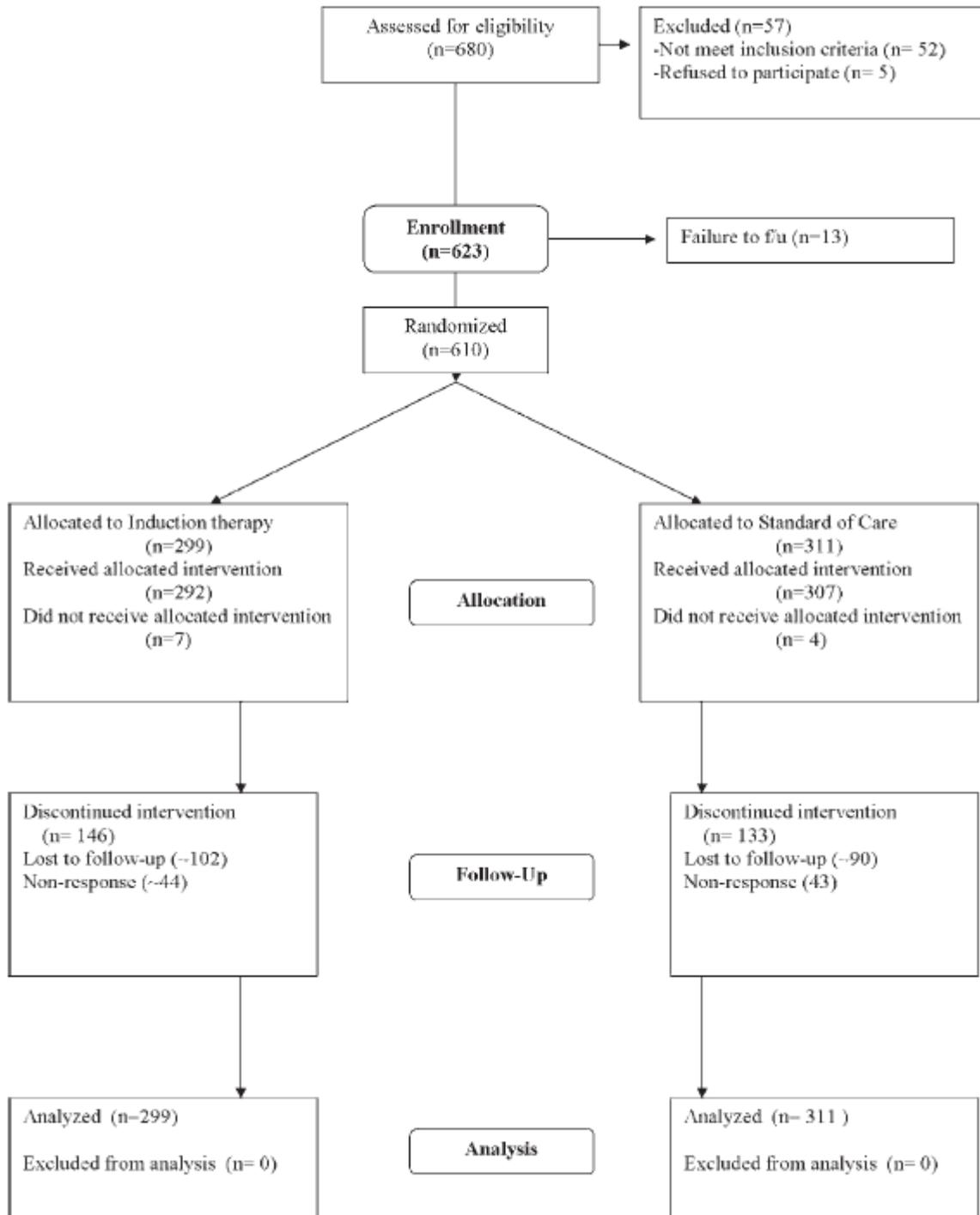


Abbildung 34: Patientenfluss der Studie Brady 2010

Tabelle 4-255 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Cargnel 2005

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Wirksamkeit und Sicherheit von pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFN $\alpha$ )-2b plus Ribavirin (RBV) versus PEG-IFN-Monotherapie bei Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion, die eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, ferner Analyse prädiktiver Faktoren des Ansprechens
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	multizentrisch, randomisiert, offen, Verhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HIV-positive Patienten mit kompensierter, HCV-bedingter chronischer Lebererkrankung</li> <li>- Männer oder Frauen</li> <li>- 18-65 Jahre alt</li> <li>- Baseline-CD4+ <math>\geq 300/\text{mm}^3</math></li> <li>- HAART seit mindestens 3 Monaten mit positiven Ergebnissen (HIV-RNA &lt;400 Kopien/ml)</li> <li>- erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) und nachweisbare Serum-HCV-RNA</li> <li>- Leberbiopsie innerhalb von 12 Monaten vor Aufnahme in das vorliegende Protokoll, die chronischer Hepatitis C entspricht; die histologische Einstufung und Stadienbestimmung erfolgte entsprechend der Klassifikation nach Knodell und Ishak</li> <li>- Hämoglobinwerte <math>\geq 12 \text{ g/dl}</math>, Leukozytenzahl <math>&gt; 3.000/\text{mm}^3</math> und Thrombozyten <math>&gt; 100.000/\text{mm}^3</math></li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- frühere Behandlung mit IFN, PEG-IFN allein oder in Kombination mit RBV</li> <li>- Behandlung aufgrund chronischer Hepatitis mit einem anderen antiviralen Wirkstoff oder Immunmodulator in den zurückliegenden 2 Jahren</li> <li>- Vorliegen anderer Ursachen der Lebererkrankung außer chronischer</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>HCV-Infektion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittene/dekompensierte Lebererkrankung</li> <li>- Vorliegen einer schweren Erkrankung des zentralen Nervensystems, Herz-Kreislauf-Systems, der Luftwege oder Retina</li> <li>- Hämophilie oder anderer Formen von Hämoglobinopathie, dekompensierte Diabetes, schwere psychiatrische Erkrankungen, immunvermittelte Erkrankungen oder Erkrankungen, bei denen eine chronische Steroidbehandlung erforderlich ist</li> <li>- Drogensucht oder Alkoholkonsum <math>\geq 80</math> g/Tag und/oder Methadontherapie in den zurückliegenden 2 Jahren</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	26 größere Abteilungen für Infektionserkrankungen in Italien, davon 19 in Norditalien
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe A: PEG-IFN plus RBV Gruppe B: PEG-IFN-Monotherapie</p> <p>PEG-IFN (PegIntron; Schering-Plough, Kenilworth, NJ, USA) wurde jede Woche in einer Dosis von 1,5 µg/kg subkutan verabreicht. RBV (Rebetol; Schering-Plough) wurde mit 800 mg/Tag in zwei oralen Dosen verabreicht. Die Behandlung dauerte 48 Wochen.</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p>Die Methoden zur Messung des primären Ziels wurden nicht ausdrücklich erwähnt.</p> <p>Primäres Ziel: Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von PEG-IFNa-2b (PEG-IFN) plus RBV oder PEG-IFN-Monotherapie über 48 Wochen bei HIV/HCV-positiven Patienten, die eine HAART erhalten.</p> <p>Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ETR (Ansprechen am Ende der Behandlung)</li> <li>- SVR</li> <li>- NR (<i>no response</i>; kein Ansprechen)</li> </ul> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Überprüfung des prädiktiven Werts von EVR nach 8-wöchiger Behandlung und Vergleich mit dem virologischen Ansprechen nach 24-wöchiger Behandlung, um zu beurteilen, ob die Therapie früher abgebrochen werden</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>kann, um so die Weiterbehandlung von Patienten zu vermeiden, bei denen ein Ansprechen unwahrscheinlich wäre.</p> <p>Dokumentierte Sicherheitsendpunkte: UE</p> <p>Die quantitative HCV-RNA wurde mittels branched-DNA-Signalverstärkung (Quantiplex HCV RNA, Version 2.0; Chiron-Bayer, Emeryville, CA, USA) bei Baseline und zu Woche 8, 24, 48 und 72 gemessen. Die qualitative HCV-RNA erfolgte mittels Polymerase-Kettenreaktion (Cobas Amplicor HCV Monitor, V2.0; Roche Diagnostics, Nutley, NJ, USA, mit einer Empfindlichkeit von 50 IU/ml) zu Woche 8, 24, 48 und 72. Der HCV-Genotyp wurde bei der Aufnahme in die Studie durch reverse Hybridisierung unter Verwendung von Inno-Lipa HCV (Innogenetics, Gent, Belgien) bestimmt. Die Bestimmung des HIV-RNA-Plasmaspiegels erfolgte bei Baseline und zu Woche 24, 48 und 72.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	keine Angabe
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angabe
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	keine Angabe
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	keine Angabe
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	<p>a) Nein</p> <p>b) Nein</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die statistische Analyse erfolgte mit GraphPad-Instat V3.05 für Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Es wurde ungepaarte t-Tests verwendet, um Variablen bei Baseline und zu anderen Zeitpunkten zu vergleichen. Für alle Vergleiche wurden zweiseitige Tests eingesetzt. Als signifikant galt ein P-Wert $\leq 0,05$ . Für die 95%-Konfidenzintervalle wurden die exakte binominale Methode (für Empfindlichkeit, Spezifität und prädiktive Werte) und die Deltamethode (für den positiven und negativen Likelihood-Quotienten) angewendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Der Vergleich zwischen den Subgruppen erfolgte anhand des exakten Fisher-Tests und der Odds Ratio.
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Gruppe A: 69, Gruppe B: 66 b) keine Angabe c) Gruppe A: 69, Gruppe B: 66
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	Januar 2000 – Juni 2001 Nachbeobachtung bis 24 Wochen nach Behandlung
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

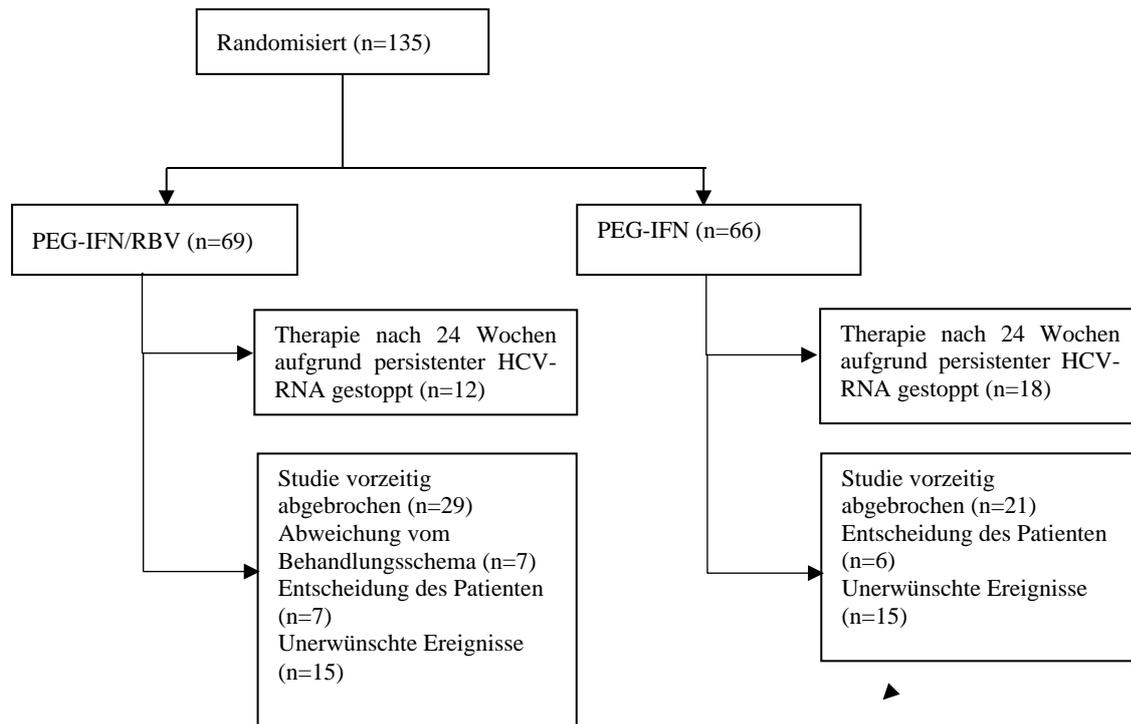


Abbildung 35: Patientenfluss der Studie Cargel 2005

Tabelle 4-256 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Carrat 2004

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von PE-IFNa-2b plus Ribavirin versus standardmäßiges IFNa-2b plus Ribavirin bei Patienten mit HIV-HCV-Koinfektion
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisiert, Phase III, offen, Parallelgruppen, Verhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- noch nie Interferon erhalten; positiv auf Anti-HCV-Antikörper in einem Enzyme-Linked Immunosorbent Assay der zweiten Generation getestet und positiv auf Serum-HCV-RNA in einem Polymerasekettenreaktion-basierten Test</li> <li>- interpretierbare Ergebnisse einer Leberbiopsie, die in den zurückliegenden 18 Monaten stattfand und mindestens eine leichte Aktivität oder Fibrose aufzeigten</li> <li>- positives Ergebnis für Anti-HIV-Antikörper und stabiler HIV-1-RNA-Plasmaspiegel (Schwankung von weniger als <math>1 \log_{10}</math> Kopien <math>\times 10^6/l</math> in den 3 Monaten vor der Randomisierung)</li> <li>- stabile antiretrovirale Behandlung in den zurückliegenden 3 Monaten (oder keine antiretrovirale Behandlung)</li> <li>- CD4-Zellenzahl <math>&gt;200 \times 10^6/l</math></li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutropenie (<math>&lt;1,5 \times 10^9/l</math> Neutrophile)</li> <li>- Thrombozytopenie (<math>&lt;100 \times 10^3/\mu l</math> Thrombozyten)</li> <li>- Anämie (<math>&lt;11,0</math> g/dL Hämoglobin)</li> <li>- Serumkreatininspiegel <math>&gt;1,70</math> mg/dL (<math>150 \mu\text{mol/l}</math>)</li> <li>- positives Ergebnis für zirkulierendes Hepatitis-B-Oberflächenantigen</li> <li>- dekompensierte Zirrhose (definiert als durch Biopsie nachgewiesene Zirrhose)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>mit Serumalbumin unterhalb der unteren Normgrenze: Prothrombinwert &lt;60%</li> <li>- Gesamt-Bilirubinspiegel oberhalb der oberen Normgrenze oder Anamnese mit Aszites, hepatischer Enzephalopathie oder Ösophagusvarizen)</li> <li>- Gallen-, Tumor- oder vaskuläre Lebererkrankung</li> <li>- psychiatrische Erkrankungen (Anamnese mit schwerer Depression, Selbstmordversuchen bzw. -gedanken oder anderen schweren psychiatrischen Erkrankungen; Psychose)</li> <li>- Anamnese mit Anfällen</li> <li>- Herz-Kreislaufkrankung</li> <li>- schlecht eingestellter Diabetes mellitus oder Autoimmunerkrankungen</li> <li>- aktiver Konsum injizierter Drogen 3 Monate vor Aufnahme in die Studie oder angegebener täglicher Alkoholkonsum &gt;40 g (bei Frauen) bzw. &gt;50 g (bei Männern)</li> <li>- Frauen waren nicht geeignet, wenn sie nicht bereit waren, eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	71 Zentren in Frankreich
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Subkutane Injektionen von 1,5 µg/kg PEG-IFNa-2b (Peg Intron, Schering-Plough, Kenilworth, NJ) einmal wöchentlich oder subkutane Injektionen von 3 Millionen Einheiten IFNa-2b (Intron A, Schering-Plough) dreimal wöchentlich über 48 Wochen. Ferner erhielten alle Patienten zweimal täglich 400 mg orales Ribavirin (Rebetol, Schering-Plough).
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> anhaltendes virologisches Ansprechen, definiert als nicht nachweisbare Serum-HCV-RNA zu Woche 72</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> histologische Verbesserung</p> <p><u>Weitere Endpunkte:</u> UE</p> <p>Die Patienten wurden nach 2 und 4 Wochen der Behandlung, anschließend alle 4 Wochen während der Behandlung und 4, 12 und 24 Wochen nach Abschluss der Behandlung</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bewertet. Die Patienten wurden bis Woche 72 beobachtet, um das anhaltende Ansprechen zu beurteilen. Biochemische und hämatologische Tests wurden in lokalen Labors durchgeführt. Hepatitis C-Virus-RNA-Tests, virale Genotypisierung und histologische Auswertung der Biopsieproben wurden in Zentrallabors durchgeführt. Die Leberbiopsie wurde am Ende des Follow-up durchgeführt.</p> <p>Die Hepatitis C-Virus-RNA wurde mit einem Polymerase-Kettenreaktion-Assay (Amplicor 2.0 HCV Monitor, Roche Diagnostics Systems, Basel, Schweiz) mit einer Nachweisgrenze von 50 IU (100 Kopien) x 10<sup>3</sup>/l nachgewiesen. Die Spiegel der Hepatitis C-Virus-RNA wurden mit einem branched-chain-DNA-Test (bDNA3.0, Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY) mit einer Nachweisgrenze von 615 IU (3.200 Kopien) x 10<sup>3</sup>/l gemessen. Die Genotypisierung des Hepatitis C-Virus erfolgte durch Sequenzanalyse der 5'-untranslatierten Region.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde so konzipiert, dass sie eine Power von 80% hatte, um einen Unterschied von 15% (wegen seiner klinischen Relevanz gewählt) zwischen den Raten des anhaltenden virologischen Ansprechens (von 20% vs. 35% bis 40% vs. 55%) bei einem 5%-Signifikanzniveau (2-seitiger Test) zu erkennen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Der Randomisierungscode wurde mithilfe eines computergestützten Zufallszahlengenerators entwickelt
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung war innerhalb der Zentren ausgewogen, mit Blockbildung in den Strata. Zufällig permutierte Blockgrößen von 2, 4, 6 und 8
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	Die Randomisierungsliste wurde geheimgehalten gegenüber dem medizinischen Monitor (im Datenzentrum), der die Teilnehmer nach Überprüfung der Eignungskriterien den Behandlungsgruppen

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	zuteilte. Die zugeteilten Behandlungen wurden dem Studienarzt in der Woche vor dem Besuchstermin mitgeteilt, bei dem die erste Verabreichung der Behandlung geplant war.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde vom zentralen Datenzentrum verwaltet (INSERM U444, Paris, Frankreich).
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Intention-to-treat-Analyse wurde als primäre Analyse für alle Messgrößen der Wirksamkeit verwendet. Aus den Analysen ausgeschlossen wurden Patienten, die die wichtigsten Eignungskriterien verletzten. Patienten, die die Abschlussuntersuchung (Woche 72) verpassten, wurden als Nonresponder einbezogen. Histologische Reaktionen wurden nur bei Patienten analysiert, die sich sowohl vor als auch nach der Behandlung einer Biopsie unterzogen hatten. Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Sicherheitsanalyse einbezogen. Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test (oder exakte Fisher-Test) wurde zum Vergleich kategorialer Variablen verwendet, mit Stratifizierung nach Zentrum für Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen und Stratifizierung nach Zentrum und Behandlungsgruppe für andere kategoriale Variablen. Der Wilcoxon-Rangsummentest wurde zum Vergleich quantitativer Variablen zwischen den Gruppen verwendet. Mithilfe logistischer Regressionsanalysen wurde der Einfluss der Behandlung und der Merkmale vor der Behandlung auf das Ansprechen untersucht. Merkmale mit P-Werten unter 0,20 in der univariaten Analyse wurden auf Basis eines Verfahren zur Rückwärtselimination in multivariate Modelle einbezogen. Angepasste Odds Ratios wurden in angenäherte relative Risiken (Risk Ratios; RRs) umgewandelt, um Überschätzung durch

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		häufige Ereignisse zu korrigieren. Der Mac-Nemar- $\chi^2$ -Test oder der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde zum Vergleich von Merkmalen vor und nach der Behandlung verwendet. Alle statistischen Tests waren 2-seitig; $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Software: SAS, Version 8.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC).
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Virologische Ansprechen nach Baseline-Variablen
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) PEG-IFN/RBV: 206, IFN/RBV: 210 b) PEG-IFN/RBV: 194, IFN/RBV: 189 c) PEG-IFN/RBV: 205, IFN/RBV: 207
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme in die Studie von Februar 2000 bis Februar 2002. Die Studie endete im Oktober 2003 Nachbeobachtung bis Woche 72
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

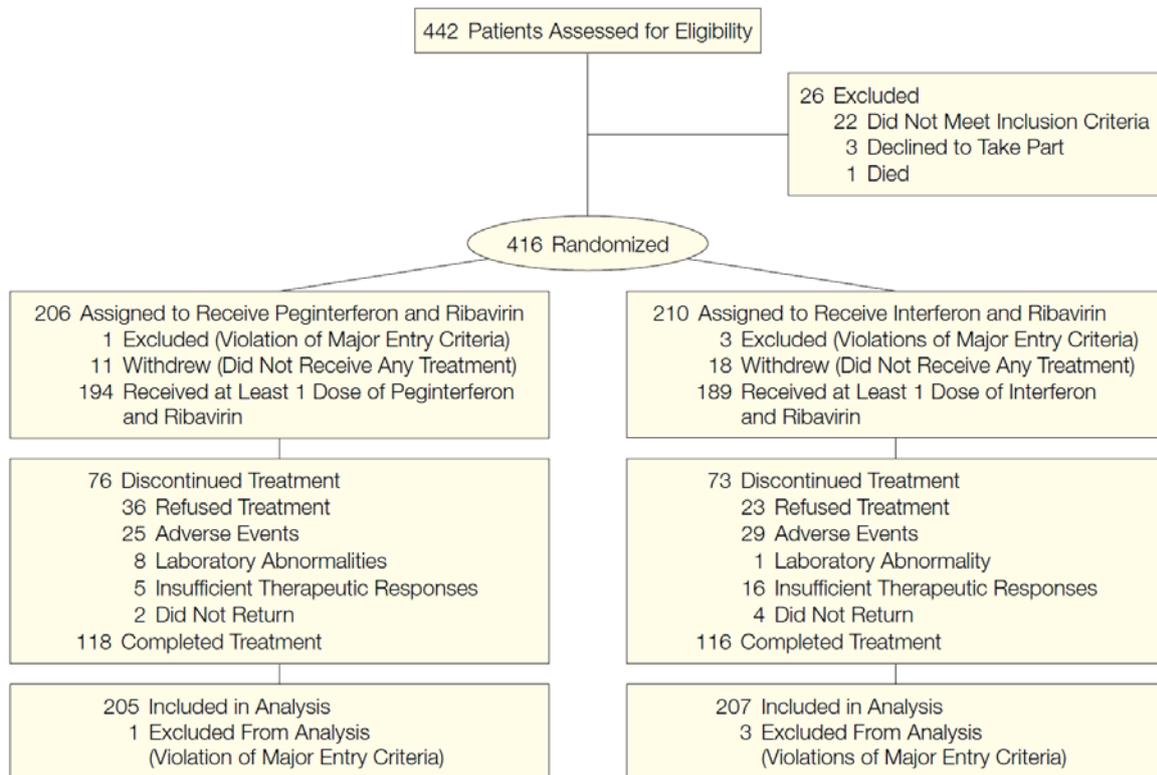


Abbildung 36: Patientenfluss der Studie Carrat 2004

Tabelle 4-257 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Chung 2004

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich von pegyliertem Interferon (PEG-IFN) plus Ribavirin (RBV) mit Interferon plus Ribavirin zur Behandlung einer chronischen Hepatitis C bei Personen mit HIV-Koinfektion
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	multizentrisch, randomisiert, Verhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HIV-Infektion</li> <li>- 18 Jahre oder älter</li> <li>- bestätigte Diagnose einer chronischen Hepatitis C, definiert durch einen HCV-RNA-Spiegel von mehr als 600 IU pro Milliliter</li> <li>- keine vorherige Behandlung mit Interferon alfa</li> <li>- Leberbiopsie zeigte auffällige histologische Befunde, die dem Vorliegen einer chronischen Hepatitis C innerhalb von 48 Wochen vor Eintritt in die Studie entsprechen.</li> <li>- Leberzirrhose ohne Anzeichen von Leberdekomensation (d. h. Aszites, Enzephalopathie, Gelbsucht, Hypalbuminämie oder Gerinnungsstörung)</li> <li>- normale oder erhöhte Serum-Alaninaminotransferase-Spiegel</li> <li>- Die Probanden wurden in zwei Gruppen entsprechend der Vorgeschichte ihrer HIV-Therapie stratifiziert: Probanden, deren antiretrovirales Therapieregime seit mindestens 12 Wochen stabil war mit CD4-Zellzahlen von mehr als 100 pro Kubikmillimeter und weniger als 10.000 Kopien von RNA des HIV-Typs 1 (HIV-1) pro Milliliter, und Probanden mit CD4-Zellzahlen von mehr als 300 pro Kubikmillimeter, die noch nie antiretrovirale Medikamente erhalten hatten und nicht vorhatten, die HIV-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapie während der Studie zu beginnen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klinisch signifikante Anämie, Neutropenie oder Thrombozytopenie</li> <li>- Nierenerkrankungen</li> <li>- positive Tests für das Hepatitis-B-Oberflächenantigen</li> <li>- unkontrollierte Herz-Lungen-Erkrankung</li> <li>- schlecht kontrollierte psychiatrische Erkrankung</li> <li>- aktive HIV-bedingte opportunistische Infektion</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	21 ACTG-Zentren in den Vereinigten Staaten
<b>5</b>	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Gruppe 1: 180 µg PEG-IFNa-2a wöchentlich subkutan plus Ribavirin (600 mg pro Tag über 4 Wochen, 800 mg pro Tag über 4 Wochen, und dann 1.000 mg pro Tag für den Rest der Studie)</p> <p>Gruppe 2: 6 Mio. IU Interferon alfa-2a subkutan dreimal wöchentlich über 12 Wochen, gefolgt von 3 Mio. IU dreimal wöchentlich subkutan für den Rest der Studie plus das gleiche Ribavirin-Regime wie in der ersten Gruppe</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	<p>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</p>	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p>virologisches Ansprechen und Sicherheit zu Woche 24</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anhaltendes virologisches Ansprechen, definiert als ein HCV-RNA-Spiegel von weniger als 60 IU pro Milliliter 24 Wochen nach Abschluss der Therapie, mit einem Fenster von 6 Wochen für die Probenahme</li> <li>- virologisches Ansprechen am Ende der Behandlung, definiert als ein HCV-RNA-Spiegel von weniger als 60 IU pro Milliliter bei Abschluss der Therapie</li> <li>- frühes virologisches Ansprechen, definiert als die Elimination von HCV-RNA oder eine Verringerung des HCV-RNA-Spiegels um mehr als 2 log (zur Basis 10) IU pro Milliliter nach 12 Wochen der Behandlung</li> <li>- histologische Reaktion</li> <li>- Veränderungen bei der Kontrolle der HIV-Erkrankung, definiert als</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Veränderungen bei der CD4-Zellzahl, des Prozentsatzes der CD4-Zellen und des HIV-1-RNA-Spiegels</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Entwicklung eines AIDS definierenden Erkrankung</li> </ul> <p>Die Sicherheit wurde in den Wochen 1, 2 und 4 und danach alle 4 Wochen beurteilt sowie 12 und 24 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation.</p> <p>Zu Woche 24 wurde bei allen Probanden eine Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt, um festzustellen, ob sie weiterhin teilnehmen konnten</p> <p>Die HIV-1-RNA wurde mithilfe eines Assays (Roche Cobas Amplicor 2.0) mit einer unteren Nachweisgrenze von 50 Kopien pro Milliliter beurteilt</p> <p>Die HCV-RNA-Spiegel wurden zu Beginn und nach 4, 8, 12, 36 und 60 Wochen mithilfe eines quantitativen RNA-Assays (untere Nachweisgrenze 600 IU pro ml, Roche Cobas Amplicor 2.0) und nach 24, 48 und 72 Wochen mithilfe eines qualitativen RNA-Assays (untere Nachweisgrenze 60 IU pro ml, Roche Cobas Amplicor 2.0) beurteilt. Die HCV-Genotypisierung erfolgte bei allen Probanden bei Eintritt in die Studie mithilfe eines Line-Probe-Assays (LiPA, Innogenetics). Die Ergebnisse wurden für Genotyp 1 oder für andere Genotypen als 1 angegeben.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie war so konzipiert, dass sie eine statistische Power von 80% (mit einem zweiseitigen Alpha-Wert von 0,05) hatte, um einen absoluten Unterschied von 30% bei der Rate des virologischen Ansprechens zwischen Gruppen zu erkennen. Die Zielstichprobengröße von 132 war an ein gruppensequentielles Design angepasst.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein externes „Data and Safety Monitoring Board“ überprüfte das Studiendesign und die Ergebnisse einer Zwischenanalyse
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angabe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Stratifizierungsvariablen umfassten den HCV-Genotyp (Genotyp 1 vs. andere Genotypen) und den Status der antiretroviralen Therapie (antiretrovirale Therapie [ART] vs. keine ART)
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	keine Angabe
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) keine Angabe b) keine Angabe c) keine Angabe
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Assoziationen zwischen dichotomen Variablen wurden mit dem exakten Fisher-Test bewertet. Assoziationen in Bezug auf geordnete kategoriale Daten oder kontinuierliche Daten wurden mit einem Wilcoxon-Test bewertet, der für Verknüpfungen adjustiert war. Für die Univariate und mehrere Kovariaten adjustierte P-Werte für die Assoziation des virologischen Ansprechens zu Woche 24 mit Kovariaten wurden mit logistischer Regression bewertet, die nach dem HCV-Genotyp und der HIV-Behandlungsgeschichte stratifiziert war. Alle P-Werte sind zweiseitig. Univariate-Analysen des anhaltenden virologischen Ansprechens erfolgten mit Log-Rank-Tests und Analysen mehrerer Kovariaten mit Proportional-Hazards-Regression. Wegen der begrenzten Stichprobengröße und weil das anhaltende virologische Ansprechen nicht das primäre Ziel war, wurden diese Tests nicht nach der Gruppe oder dem HCV-Genotyp stratifiziert. Der Anteil der Probanden, die weiterhin ein anhaltendes virologisches Ansprechen hatten, wurde mittels der Life-Table-Methode

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		geschätzt.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	keine Angabe
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) PEG-IFN/RBV: 66, IFN/RBV: 67 b) PEG-IFN/RBV: 66, IFN/RBV: 67 c) PEG-IFN/RBV: 66, IFN/RBV: 67
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart Ein Patient wurde nicht in die Analyse eingeschlossen, da er nicht die Ein-/Ausschlusskriterien erfüllte. Zwei Patienten in der PEG-IFN/RBV-Gruppe brachen die Behandlung aufgrund Grad 4 Neutropenie ab
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Dezember 2000 - Juni 2001 Nachbeobachtung bis Woche 24 nach Behandlung
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

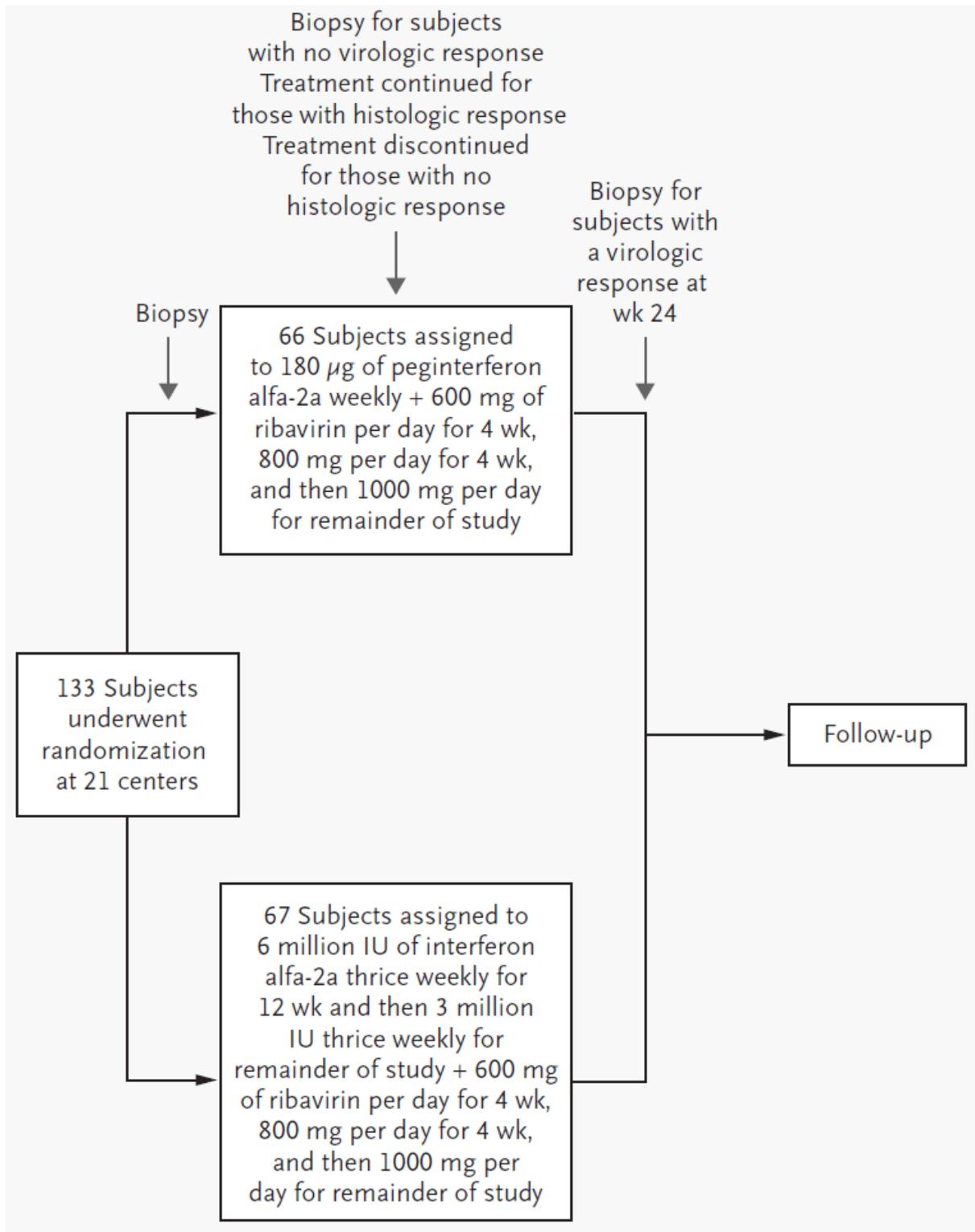


Abbildung 37: Patientenfluss der Studie Chung 2004

Tabelle 4-258 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ciancio 2012

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Feststellung, ob das Hinzufügen von Thymosin-alfa-1 zur Standardtherapie für die erneute Behandlung (Peginterferon alfa-2a oder -2b mit Ribavirin) von nicht ansprechenden Hepatitis C-Infektionen die Raten des anhaltenden viralen Ansprechens (SVR) verbessern kann
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	doppelblind, multizentrisch, randomisiert, Verhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kompensierte chronische Hepatitis C</li> <li>- kein Ansprechen auf eine frühere Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon alfa-2a (PEG-IFN-2a) plus RBV oder PEG-IFN-2b plus RBV (früheres Nonresponse auf die Therapie war definiert als fehlende Reduktion der HCV-RNA um mindestens 2 log<sub>10</sub> von Baseline bis Woche 12 der Therapie oder fehlende Elimination des Virus nach 24 Wochen Therapie)</li> <li>- mindestens 6 Monate Wash-out nach vorheriger Therapie mit PEG-IFN-2a oder 2b plus RBV</li> <li>- Hämatokrit <math>\geq 30\%</math></li> <li>- Thrombozytenzahl <math>\geq 75 \times 10^3/\text{mm}^3</math></li> <li>- Gesamtzahl der neutrophilen Granulozyten <math>\geq 1,5 \times 10^3/\text{mm}^3</math></li> <li>- Hämoglobin <math>\geq 12 \text{ g/dL}</math> bei Frauen und <math>\geq 13 \text{ g/dL}</math> bei Männern</li> <li>- normales Serum-Kreatinin</li> <li>- normales TSH</li> <li>- bei Frauen ein negativer Schwangerschaftstest innerhalb von 24 h vor der ersten Therapiedosis</li> <li>- Frauen im gebärfähigen Alter mussten während des Behandlungs- und Follow-up-Zeitraums zwei kombinierte Formen der Empfängnisverhütung verwenden</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwangerschaft</li> <li>- Alkoholmissbrauch</li> <li>- aktive Drogensucht</li> <li>- Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus oder</li> <li>- humanen Immundefizienz-Virus</li> <li>- dekompensierte Lebererkrankung</li> <li>- Hinweise auf Leberzellkarzinom</li> <li>- onkologische, hämatologische, metabolische, renale, kardiovaskuläre, neurologische oder psychiatrische Erkrankung</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	68 europäische medizinische Zentren
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>PEG-IFNa-2a (Pegasys) 180 µg/Woche in Kombination mit RBV 1.000-1.200 mg täglich (je nach Körpergewicht, &lt;75 bzw. ≥75 kg) plus Tα-1 1,6 mg s.c. zweimal wöchentlich (Gruppe 1) oder PEG-IFNa-2a 180 µg/Woche mit RBV 1.000-1.200 mg täglich plus Placebo (Gruppe 2)</p> <p>Die Behandlung wurde bei Patienten abgebrochen, die zu Woche 24 laut qualitativer PCR noch HCV-RNA-positiv waren</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) (HCV-RNA-negativ 72 Wochen nach Beginn der Therapie).</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anhaltende biochemische Reaktion (SBR, normale Alaninaminotransferase [ALT] nach 72 Wochen)</li> <li>- biochemische Reaktion am Ende der Behandlung (EBR, normale ALT nach 48 Wochen)</li> <li>- virales Ansprechen am Ende der Behandlung (EVR, HCV-RNA-negativ nach 48 Wochen)</li> <li>- Sicherheit und Verträglichkeit</li> </ul> <p>Die Serum-HCV-RNA wurde in Woche 12 und 24 während der Therapie, am Therapieende (Woche 48) und erneut 24 Wochen nach der Therapie (Woche 72 seit Beginn der Therapie) bei den Patienten gemessen, bei denen die HCV-RNA zu</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Woche 24 aus dem Serum eliminiert war. Die Behandlung wurde bei Patienten abgebrochen, die zu Woche 24 laut qualitativer PCR noch HCV-RNA-positiv waren.</p> <p>Routine-Laborparameter wurden mit Standardtests gemessen. HCV-RNA wurde mittels PCR gemessen ([Cobas – Roche, Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Schweiz] Amplicor HCV qualitativ, Version 2.0, LOD 50 IU/ml; [Cobas – Roche] Amplicor HCV quantitativ, HCV-RNA-Monitor, Version 2.0, LOD 500–600).</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	keine Angabe
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	zentrales Randomisierungsverfahren (validiertes <i>Interactive Voice Response System</i> [IVRS])
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach Viruslast (über oder unter 800 000 IU/ml), vorheriger Behandlung mit PEG-IFNa-2a oder PEG-IFNa-2b und An- bzw. Abwesenheit histologisch bestätigter Zirrhose stratifiziert
<b>9</b>	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	IVRS
<b>10</b>	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?	IVRS
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	<p>a) Ja</p> <p>b) Ja</p> <p>c) Ja</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von	keine Angabe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die primäre Wirksamkeit wurde durch Vergleich der SVR-Raten in der Intention-To-Treat-(ITT)-Population bestimmt. Die Sicherheitsanalyse wurde in der Sicherheitspopulation durchgeführt. Die ITT- und Sicherheitspopulationen umfassten alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studientherapie genommen hatten; sie enthielten auch Nonresponder-Patienten (positive qualitative PCR nach 24 Wochen Behandlung). Separate Wirksamkeitsanalysen waren geplant und erfolgten in der „Completer“- (COMP)-Population und der Per-Protokoll-(PP)-Population, die wie folgt definiert waren:</p> <p>Die COMP-Population umfasste Patienten, die nach 24 Wochen der Behandlung HCV-RNA-negativ waren, die gesamten 48 Wochen der Therapie und die Bewertung bezüglich EVR abschlossen und zu Woche 72 bezüglich SVR bewertet wurden, einschließlich Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien verletzten.</p> <p>Die PP-Population umfasste HCV-RNA-negative Patienten nach 24 Wochen der Behandlung, die auch alle Ein-/Ausschlusskriterien des Protokolls erfüllten, eine Einhaltung der Studienbehandlung <math>\geq 80\%</math> aufwiesen, die gesamten 48 Wochen der Therapie und die EVR-Bewertung absolvierten und zu Woche 72 bezüglich SVR bewertet wurden.</p> <p>Für jede Behandlungsgruppe wurden die SVR-Raten als grobes Verhältnis zwischen Patienten, die ein SVR am Ende des Follow-up-Zeitraums erreichten, und allen Patienten in der ITT-Population berechnet. Für Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet, stratifiziert nach den drei global betrachteten Stratifizierungsfaktoren (acht Strata). Für die Durchführung dieses Tests wurde das zweiseitige Standard-Signifikanzniveau von 0,05 verwendet.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Stratifizierung nach: Art des zuvor fehlgeschlagen PEG-IFN, An- bzw. Abwesenheit von Leberzirrhose, Baseline-Viruslast
<b>Resultate</b>		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Gruppe 1 + Gruppe 2: 565 b) Gruppe 1: 275, Gruppe 2: 277 c) Gruppe 1: 275, Gruppe 2: 277
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	keine Angabe
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

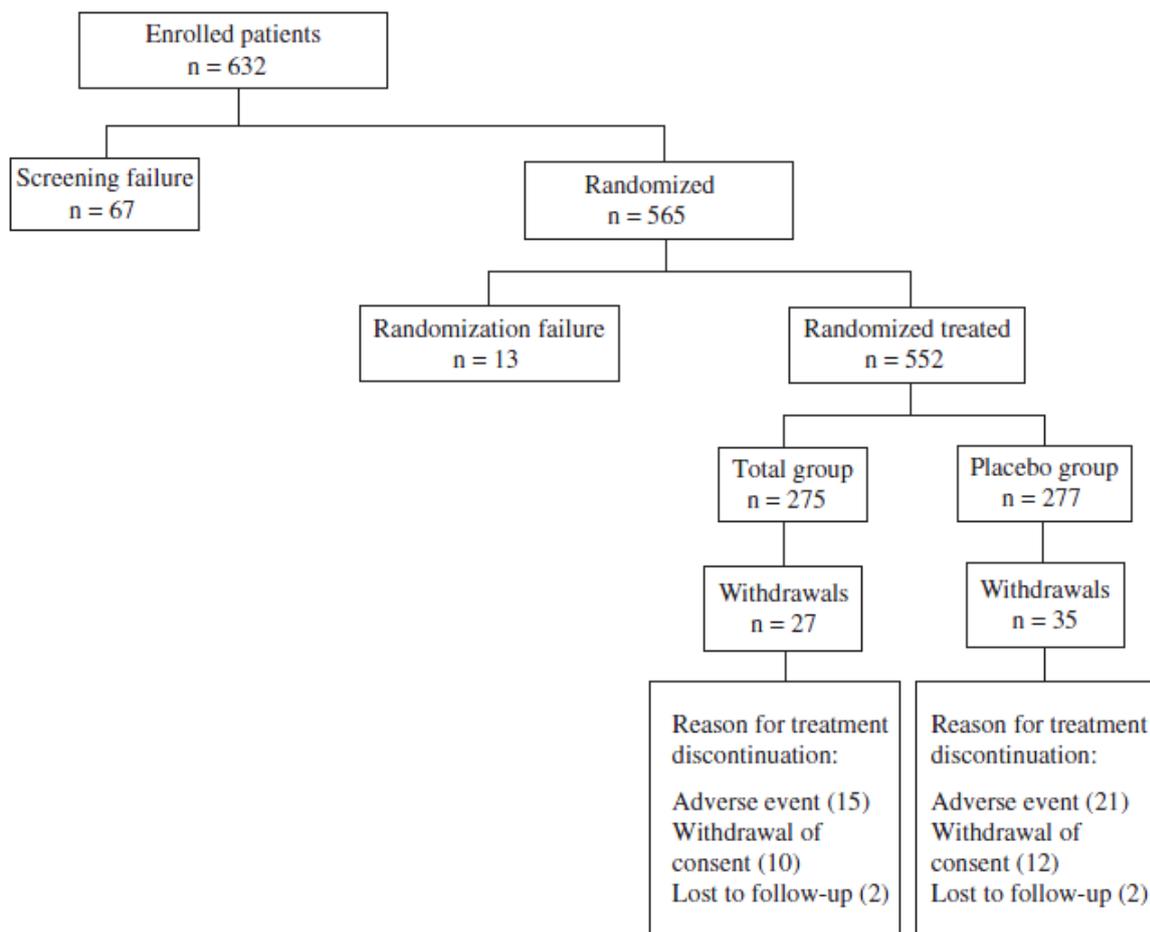


Abbildung 38: Patientenfluss der Studie Ciancio 2012

Tabelle 4-259 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Crespo 2007

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFNa) - 2b mit der von IFN-2b, beide in Kombination mit Ribavirin, zur Behandlung von chronischer Hepatitis C bei HIV-infizierten Patienten
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisiert, offen, Verhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter 18-60 Jahre</li> <li>- Serum-Alaninaminotransferase (ALT) &gt;44 IU/l bei Männern und &gt;34 IU/l bei Frauen</li> <li>- Serum-HCV-RNA &gt;1.000 IU/ml</li> <li>- CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl ≥200 Zellen/mm<sup>3</sup> und Serum-HIV-RNA &lt;80 Kopien/ml bei Patienten auf HAART oder &lt;10.000 Kopien/ml für HAART-naive Patienten</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vorherige Interferon-Behandlung</li> <li>- HBV-Koinfektion</li> <li>- Aktiver Drogen- oder Alkoholmissbrauch (Aufnahme ≥60 g/Tag laut eigener Angabe) und/oder opportunistische Infektion innerhalb der vergangenen 6 Monate</li> <li>- dekompensierte Zirrhose</li> <li>- Serum-Kreatinin &gt;1,5-fache der oberen Normgrenze</li> <li>- Hämoglobin &lt;11 g/dL bei Frauen und &lt;12 g/dL bei Männern</li> <li>- Neutrophilenzahl &lt;1.500/mm<sup>3</sup></li> <li>- Thrombozytenzahl &lt;70.000/mm<sup>3</sup></li> <li>- schwere psychische Erkrankung in der Anamnese oder aktive Autoimmunerkrankung</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	einzelnes tertiäres Krankenhaus

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Gruppe 1: PEG-IFNa-2b (PegIntron, Schering-Plough, Kenilworth, NJ, USA) 1,5 µg/kg einmal wöchentlich</p> <p>Gruppe 2: IFNa-2b (Intron A; Schering-Plough) 3 Millionen Einheiten dreimal wöchentlich.</p> <p>Alle Patienten erhielten zweimal täglich 400 mg orales Ribavirin (Rebetol, Schering-Plough).</p> <p>Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 wurden über 24 Wochen behandelt, während Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion oder 4, mit HCV-RNA &lt;100 IU/ mL nach 24 Wochen, 48 Wochen absolvierten. Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA zu Woche 24 wurden als Nonresponder eingestuft und die Behandlung wurde beendet. Die Patienten wurden nach Ende der Behandlung 24 Wochen lang beobachtet.</p>
6	<b>Zielkriterien</b>	
6a	<p>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</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR), definiert als nicht nachweisbare Serum-HCV-RNA (&lt;50 IU/ml) 24 Wochen nach Ende der Behandlung. Patienten, bei denen die HCV-RNA-Messung 24 Wochen nach Ende der Behandlung fehlte, wurden als Nonresponder betrachtet.</p> <p>Keine ausdrückliche Erwähnung sekundärer Endpunkte. Dokumentierte Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- UE</li> <li>- Dosisänderungen</li> <li>- Analyse des Verhältnisses mitochondriale DNA/Kern-DNA mittels Echtzeit-PCR</li> </ul> <p>Körperliche Untersuchung, Standard-Labortests (seit Juli 2001 einschließlich Blutlaktatwert) und ein Fragebogen zu unerwünschten Ereignissen wurden wöchentlich während des ersten Monats der Behandlung durchgeführt und danach monatlich, mit einer erneuten Bewertung 8 und 24 Wochen nach der Therapie. Serum-HCV-RNA und HIV-RNA und CD4<sup>+</sup>-Zellzahlen wurden bei Baseline und in den Wochen 4, 8, 12, 24 und 48 während der Behandlung und in den 8 und 24 Wochen nach der Behandlung getestet. Zu diesen Zeitpunkten wurden auch periphere mononukleäre Blutzellen (PBMCs)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>entnommen und kryokonserviert.</p> <p>Der Spiegel der Hepatitis C-Virus-RNA wurde mittels Echtzeit-RT-PCR ermittelt, wie berichtet (Nachweisgrenze: 100 IU/ml; Dynamikbereich: 5 log-Stufen). Am Ende des Follow-up wurde ein handelsüblicher PCR-Test mit einer Nachweisgrenze von 50 IU/ml verwendet (Cobas AmpliCor HCV V2.0; Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ, USA). Die HCV-Genotypisierung erfolgte mittels eines Line-Probe-Assays (INNO-LiPA; Innogenetics, Antwerpen, Belgien). Die HIV-RNA wurde mittels eines handelsüblichen NASBA-Assays (Organon Technica, Bostel, Niederlande) bestimmt, mit einer Nachweisgrenze von 80 Kopien/ml. CD4<sup>+</sup>-T-Zellen wurden mittels Durchflusszytometrie (FACScan, Becton Dickinson, Erembodegem Aslst, Belgien) bestimmt und Blutlaktatwerte wurden wie beschrieben analysiert</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Stichprobengröße von 116 Patienten (58 Patienten pro Behandlungsgruppe) wurde berechnet unter der Annahme, dass Patienten, die PEG-IFN erhielten, eine um 25% höhere SVR-Rate erreichen würden als Patienten, die Standard-Interferon erhielten (50% vs. 25%), mit einer Power von 80% und einem zweiseitigen Alpha-Wert von 0,05
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	zufällige Zuteilung, gemäß einem zentralisierten, computergenerierten gruppensequentiellen Design
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach HCV-Genotyp (1 oder 4 vs. 2 oder 3) und Geschlecht
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	zentrale, computergenerierte Randomisierung
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	keine Angabe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median und Bereich ausgedrückt. Die Mittelwerte wurden mit dem Student-t-Test, Mann-Whitney-U-Test oder Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für gepaarte Stichproben verglichen. Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder exakten Fisher-Test verglichen. Die SVR-Raten wurden auf einer Intention-to-treat-Basis berechnet (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analysen einbezogen). Die Analyse der Prädiktoren der SVR wurde mittels eines stufenweise und rückwärts durchgeführten logistischen Regressionsmodells vorgenommen. Receiver-Operating-Characteristics-(ROC)-Kurven wurden mit jedem Cut-off-Punkt der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit einer HCV-RNA-Abnahme gegenüber Baseline (DHCV-RNA) in den Behandlungswochen 4, 8 und 12 konstruiert. Auch die Fläche unter den ROC-Kurven und deren 95%-Konfidenzintervalle wurden berechnet. Die Sicherheitsanalyse wurde mit allen Patienten durchgeführt, die zumindest einmal nach dem Beginn der Behandlung beurteilt worden waren. Alle P-Werte waren zweiseitig, und bei $P < 0,05$ wurden Unterschiede als signifikant angesehen. Datenanalysen wurden mit SPSS, Version 11.0 für Windows durchgeführt (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	ETR und SVR nach Genotyp
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	a) PEG-IFNa-2b/RBV: 60, IFNa-

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	2b/RBV: 61 b) keine Angabe c) PEG-IFNa-2b/RBV: 60, IFNa-2b/RBV: 61
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Januar 2001 – April 2003 Nachbeobachtung bis Woche 24 nach Behandlung
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

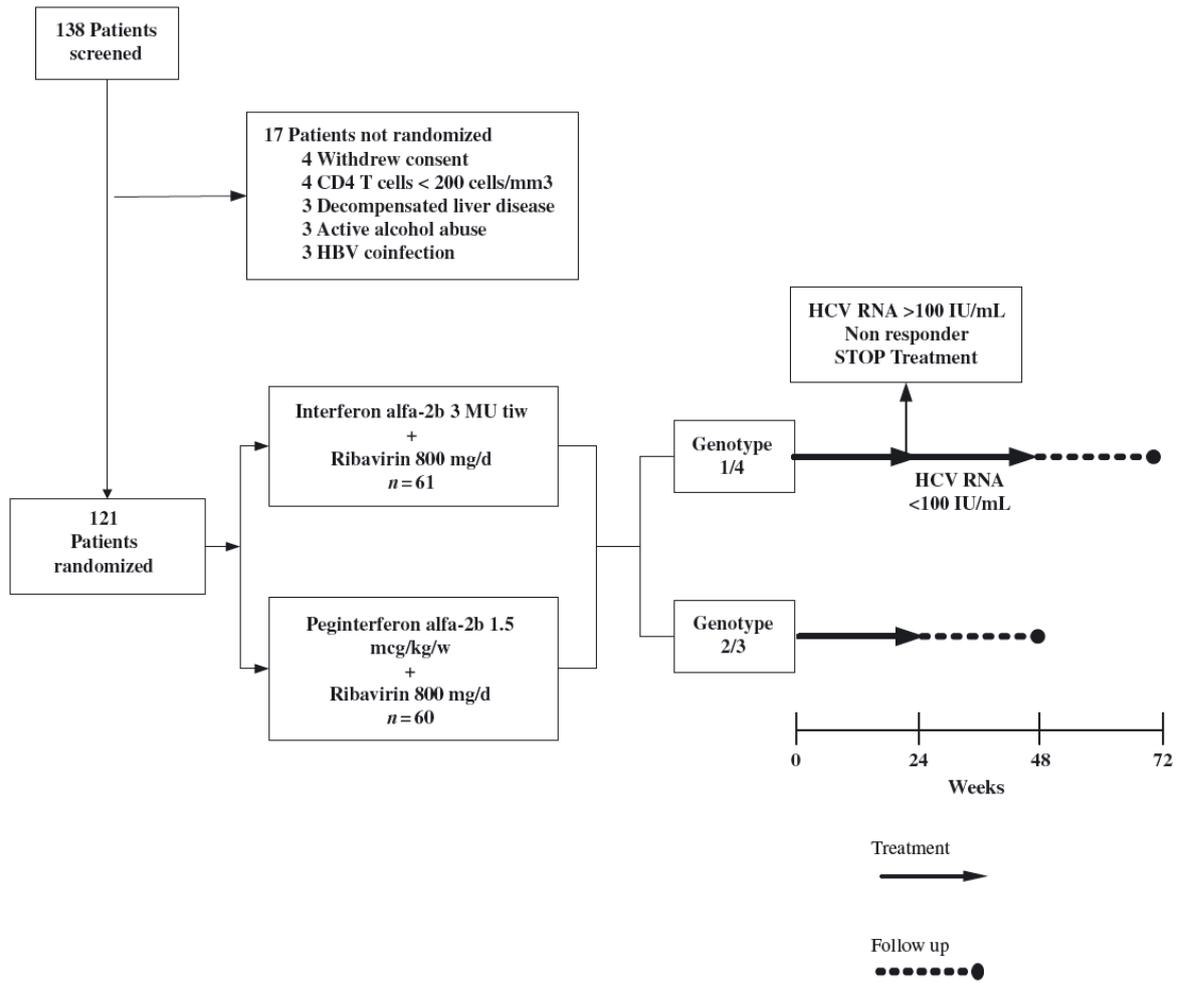


Abbildung 39: Patientenfluss der Studie Crespo 2007

Tabelle 4-260 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hayashi 2012

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p><i>Wirksamkeit und Sicherheit von Telaprevir, einem neuen Proteasehemmer, für problematische Patienten mit Hepatitis C des Genotyps 1</i></p> <p>Ziel dieser Phase-III-Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFN<math>\alpha</math>)-2b und Ribavirin (RBV) bei problematischen Patienten in Japan, die bei vorhergehenden Behandlungsregimes kein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) erreicht hatten. Die Probanden waren Relapser (Studie 1) und Nonresponder (Studie 2) mit dem Hepatitis C-Virus des Genotyps 1.</p>
	<b>Einleitung</b>	
2	Hintergrund	<p>Die Standardbehandlung (SOC; <i>Standard of Care</i>) mit PEG-IFN plus Ribavirin (RBV) über 48 Wochen ist am wirksamsten bei der Beseitigung von HCV Genotyp-1. Allerdings beträgt die Rate des anhaltenden virologischen Ansprechens (SVR) der SOC bei der Behandlung von zuvor unbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion weniger als 50%. Das Nachbehandlungsregime für Patienten, die kein SVR erreichen, ist beschränkt auf die erneute Exposition gegenüber PEG-IFN und Ribavirin mit Veränderungen der Dosierung und Behandlungsdauer. HCV-Patienten, die mit der Kombinationstherapie kein SVR erreicht hatten, wiesen ein hohes Risiko für dekompenzierte Leberzirrhose, HCC und leberbedingte Mortalität auf. Daher ist es sehr wichtig, neue Therapieregimes zu etablieren, um die SVR-Rate zu erhöhen und die Behandlungszeit für Patienten zu verkürzen, die mit früheren Behandlungen kein SVR erreicht hatten. Telaprevir ist als direkt wirkender antiviraler Wirkstoff eingestuft und ein reversibler, selektiver, oral bioverfügbarer Hemmer der nicht-strukturellen NS3/4A-HCV-Serin-Protease.</p> <p>Hayashi 2012 ist eine Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Telaprevir in Kombination mit PEG-IFN und RBV bei Relapser und Nonrespondern in Japan, die bei einem zuvor verabreichten IFN-basierten Regime kein SVR erreicht hatten</p>
	<b>Methoden</b>	
3	Patienten (z.B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<p><u>Allgemeine Kriterien für die Teilnahme:</u></p> <p>Relapser wurden in Studie 1 und Nonresponder in Studie 2 aufgenommen.</p> <p>Relapser wurden als Patienten definiert, die zuvor wegen CHC behandelt worden waren und während der Interferon- bzw. PEG-IFN-Therapie (auch in Kombination mit RBV) nicht-nachweisbare HCV-RNA hatten. Nonresponder wurden als Patienten definiert, die zuvor wegen CHC behandelt worden waren und bei der Interferon- bzw. PEG-IFN-Therapie (auch in Kombination mit RBV) über mehr als 24 Wochen niemals eine nicht-nachweisbare HCV-RNA erreichten.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Patienten wurden von 17 Zentren in Japan aufgenommen. Alle Patienten gaben vor der Teilnahme an der Studie eine schriftliche Einwilligungserklärung ab.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20-65 Jahre alt</li> <li>• Patienten hatten CHC wegen HCV des Genotyps 1 (durch NS5B-Sequenz definiert)</li> <li>• <math>\geq 5,0 \log_{10}</math> IU/ml HCV-RNA-Spiegel beim Screening-Test</li> <li>• wegen CHC zuvor mit Interferon- oder PEG-IFN-Therapie (auch in Kombination mit RBV) behandelt</li> <li>• Körpergewicht von 40 kg oder mehr und weniger als 120 kg</li> <li>• konnte nach der ersten Verabreichung mindestens 2 Wochen hospitalisiert werden</li> <li>• nicht schwanger und einverstanden mit Empfängnisverhütung vom Screening-Zeitraum bis 24 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobinwert <math>&lt; 12</math> g/dL</li> <li>• Neutrophilenzahl <math>&lt; 1.500/\text{mm}^3</math></li> <li>• Thrombozytenzahl <math>&lt; 100.000/\text{mm}^3</math></li> <li>• positiv für HBs-Antigen und HIV-Antikörper beim Screening-Test</li> <li>• hatte chronische Niereninsuffizienz oder Kreatinin-Clearance <math>\leq 50</math> mL/min</li> <li>• Depression oder Schizophrenie oder eine solche in der Anamnese oder Suizidversuche in der Anamnese</li> <li>• dekompenzierte Zirrhose,</li> <li>• früheres oder aktuelles HCC oder andere Malignome,</li> <li>• Autoimmunhepatitis</li> <li>• alkoholbedingte Lebererkrankung oder Hämochromatose</li> </ul> <p>Von November 2008 bis August 2009 wurden die Patienten gescreent.</p>
4	Intervention	<p>Alle Patienten erhielten PEG-IFN (PegIntron<sup>®</sup>; MSD, Tokyo, Japan) mit einer Dosis von 1,5 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> pro Woche subkutan, RBV (Rebetol<sup>®</sup>; MSD) mit einer Dosis von 600 mg pro Tag (bei einem Körpergewicht <math>\leq 60</math> kg), 800 mg pro Tag (bei einem Körpergewicht <math>&gt; 60</math> bis <math>\leq 80</math> kg) oder 1.000 mg pro Tag (bei einem Körpergewicht <math>&gt; 80</math> kg) und Telaprevir (MP-424; Mitsubishi Tanabe Pharma, Osaka, Japan) mit einer Dosis von 750 mg alle 8 Stunden nach den Mahlzeiten. Die Patienten wurden über 12 Wochen mit Telaprevir, PEG-IFN und RBV behandelt, gefolgt von PEG-IFN und RBV (PEG-IFN/RBV) über 12 Wochen. Zur Beurteilung der SVR hatten alle Patienten einen 24-wöchigen Follow-up-Zeitraum nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zur Linderung von Anämie wurde eine spezifizierte Dosisanpassung von RBV eingeführt, die sich von der Dosis bei der SOC unterschied. Die Anfangsdosis von RBV wurde um 200 mg pro Tag reduziert bei einem Hämoglobinwert &lt;13 g/dL bei Baseline. Die RBV-Dosis wurde um 200 mg pro Tag bei Patienten reduziert, die 600 oder 800 mg pro Tag (um 400 mg pro Tag bei denen, die 1.000 mg erhielten), wenn der Hämoglobinwert &lt;12 g/dL war und wurde um weitere 200 mg pro Tag reduziert, wenn der Hämoglobinwert &lt;10 g/dL war. Die RBV-Dosis wurde ebenfalls um 200 mg pro Tag reduziert, wenn der Hämoglobinwert innerhalb einer Woche um <math>\geq 1</math> g/dL sank, und der Wert &lt;13 g/dL war. Bei einem Hämoglobinwert &lt;8,5 g/dL wurde Telaprevir abgesetzt. Auch PEG-IFN/RBV wurde bei einem Hämoglobinwert &lt;8,5 g/dL unterbrochen oder abgesetzt. Die Dosisanpassungen von PEG-IFN erfolgten gemäß SOC. Dosisanpassung und Unterbrechung von Telaprevir waren nicht erlaubt. Wenn SUE auftraten, wurde Telaprevir abgesetzt. Die Verwendung von Erythropoietin zur Erhöhung des Hämoglobinwerts war nicht erlaubt.</p>
5	Ziele	<p>Das Ziel dieser Phase-III-Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Telaprevir in Kombination mit PEG-IFN<math>\alpha</math>-2b und Ribavirin (RBV) bei problematischen Patienten in Japan, die bei vorhergehenden Behandlungsregimes kein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) erreicht hatten</p>
6	Zielkriterien (z.B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR), definiert als nicht nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel 24 Wochen nach Ende der Behandlung;</p> <p><u>Weitere Wirksamkeitsbeurteilungen:</u> rasches virologisches Ansprechen (RVR); Ansprechen am Ende der Behandlung (ETR)</p> <p>Relapse, Breakthrough und Nonresponse waren auf Basis der AASLD-Richtlinien wie folgt definiert: „Relapse“ war ein Zustand nicht-nachweisbarer HCV-RNA im Serum am Ende der Behandlung und Wiederauftreten der Serum-HCV-RNA während des Follow-up-Zeitraums; „Durchbruch“ war ein Zustand nicht-nachweisbarer Serum-HCV-RNA und Wiederauftreten der Serum-HCV-RNA während des Behandlungszeitraums; „Nonresponse“ war ein Zustand kontinuierlich nachweisbarer Serum-HCV-RNA während des Behandlungszeitraums.</p> <p>Sicherheitsbeurteilungen: Alle unerwünschten Ereignisse wurden bis zum letzten Besuchstermin erfasst und mit MedDRA/J Version 13.0 codiert. (MedDRA Japanese Maintenance Organization, Tokio, Japan) Messungen der chemischen Labordaten erfolgten zu Woche 4 vor Tag 1 des Screening-Zeitraums; an Tag 1 (vor der Dosis); zu Woche 1, 2, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 und 24 des Behandlungszeitraums; und Woche 2, 4, 8, 12 und 24 des Follow-up-Zeitraums. Einmal während des Screening-Zeitraums wurden eine Elektrokardiographie (EKG) und Fundus-Untersuchungen vorgenommen. UE, hämatologische und chemische Labordaten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und Vitalparameter wurden bewertet und zusammengefasst. Der Schweregrad von Rash wurde in drei Grade eingestuft.</p> <p>Die Serum-HCV-RNA-Spiegel wurden mit dem COBAS TaqMan HCV-Test (Roche Diagnostics Co. Ltd, Tokio, Japan) gemessen. Der lineare Dynamikbereich betrug 1,2-7,8 log<sub>10</sub> IU/ml. Proben mit nicht-nachweisbarer HCV-RNA wurden angegeben als „&lt;1,2 log<sub>10</sub> IU/ml (keine nachweisbare HCV-RNA)“. Messungen erfolgten zu Woche 4 vor Tag 1 des Screening-Zeitraums; an Tag 1 (vor der Dosis) 2 und 3; zu Woche 1, 2,4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 und 24 des Behandlungszeitraums; und Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 des Follow-up-Zeitraums.</p>
7	Fallzahlbestimmung	keine Angabe
8	Zuordnungsmethode	Studie 1: Relapser Studie 2: Nonresponder
9	Verblindung	keine Angabe
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<u>Kleinste Analyseeinheit:</u> Patient
11	Statistische Methoden	<p>Die anhaltenden virologischen SVR-Raten wurden für das Full-Analysis-Set ausgewertet. Kategoriale Variablen wurden mit dem exakten Fisher-Test verglichen und ein P-Wert &lt;0,05 wurde als signifikant betrachtet.</p> <p><u>Software:</u> Statistische Analysen wurden mit der Statistiksoftware SAS Version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.</p>
<b>Resultate</b>		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Von November 2008 bis August 2009 wurden insgesamt 168 Patienten [Studie 1 (N = 135) und Studie 2 (N = 33)] gescreent, und 141 Patienten [Studie 1 (N = 109) und Studie 2 (N = 32)] erhielten mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments.</p> <p>Die Abbruchquoten aller Studienmedikamente aufgrund UE betrugen 17,4% (19/109) in Studie 1 und 12,5% (4/32) in Studie 2.</p>
13	Aufnahme / Rekrutierung	Screening und Behandlung der Patienten von November 2008 bis August 2009
<b>a: TREND Statement (<a href="http://www.cdc.gov/trendstatement/">http://www.cdc.gov/trendstatement/</a>)</b>		

*Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.*

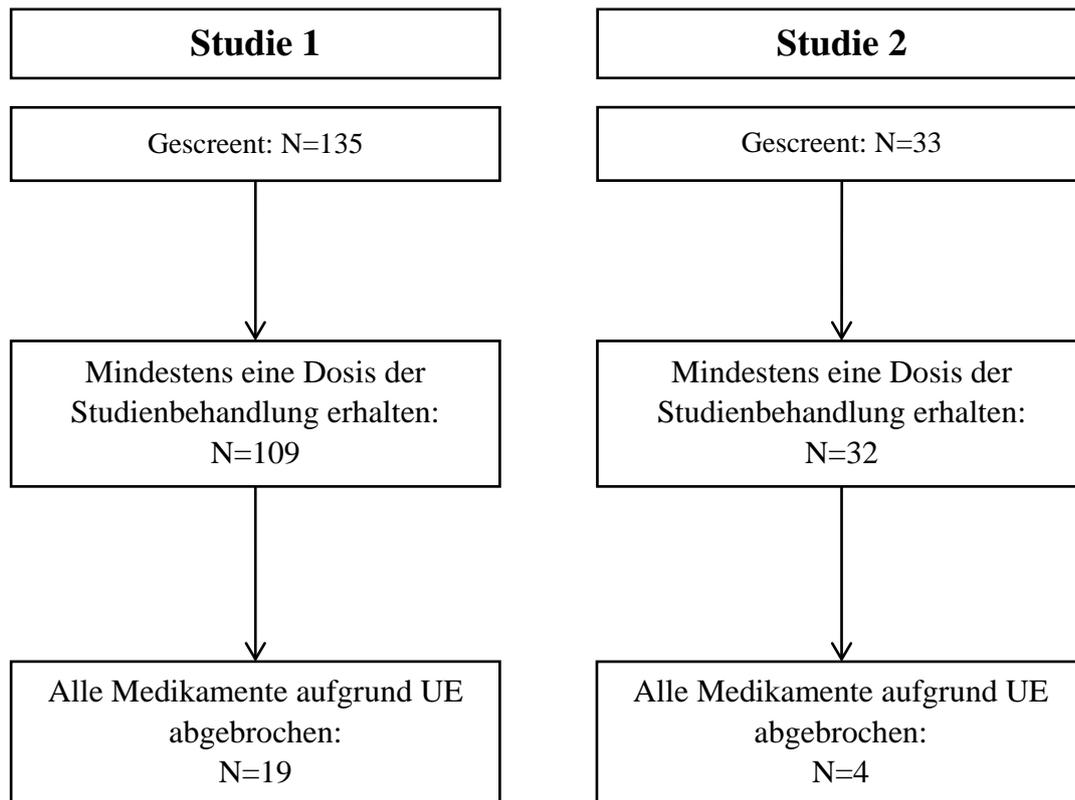


Abbildung 40: Patientenfluss der Studie Hayashi 2012

Tabelle 4-261 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kuboki 2007

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Wirksamkeit und Sicherheit von pegyliertem Interferon alfa(PEG-IFN $\alpha$ )-2a) und Ribavirin bei japanischen Patienten mit chronischer Hepatitis C. Ziel dieser Studie war die Bewertung dieser Kombination bei zuvor unbehandelten Patienten sowie bei Nonrespondern oder Relapser bei Interferon-Monotherapie
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisiert, doppelblind, Verhältnis: 1:1 (für zuvor unbehandelte Patienten); zusätzlich offene, nicht randomisierte Gruppe mit Nonrespondern oder Relapser
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- erwachsene Japaner</li> <li>- <math>\geq 20</math> Jahre alt</li> <li>- quantifizierbare Serum-HCV-RNA (<math>\geq 500</math> IU/ml)</li> <li>- Erhöhte Aktivität von Alaninaminotransferase (ALT) im Serum (<math>\geq 45</math> IU/l) in den 6 Monaten vor dem Screening</li> <li>- Befunde der Leberbiopsie im Einklang mit der Diagnose einer chronischen Hepatitis C</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutropenie (<math>&lt; 1.500</math> Neutrophile/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Leukopenie (<math>&lt; 3.000</math> Zellen/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Anämie (Hämoglobin <math>&lt; 12</math> g/dL)</li> <li>- Thrombozytopenie (<math>&lt; 90.000</math> Thrombozyten/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Koinfektion mit Hepatitis-B-Virus</li> <li>- dekompenzierte Lebererkrankung</li> <li>- Organtransplantat</li> <li>- Kreatinin-Clearance <math>&lt; 50</math> mL/min</li> <li>- schlecht kontrollierte psychiatrische Erkrankung</li> <li>- schlecht eingestellter Diabetes</li> <li>- maligne Neoplasien</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- schwere Herz- oder chronische Lungenerkrankung</li> <li>- immunologisch vermittelte Erkrankung</li> <li>- Retinopathie</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	43 Zentren in Japan
<b>5</b>	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>48-wöchige Behandlung mit subkutanem pPEG-IFNa-2a (Pegasys, Roche, Tokio, Japan) 180 mg/Woche plus entweder zweimal täglich orale Ribavirin-Tabletten (Copegus, Roche) oder Placebo. Die Ribavirin-Dosis betrug 600 mg/Tag bei Patienten mit einem Gewicht ≤60 kg, 800 mg/Tag bei Patienten mit einem Gewicht von 60-80 kg und 1.000 mg/Tag bei Patienten mit einem Gewicht &gt;80 kg. Diese Dosen beruhten auf den derzeit verwendeten Ribavirin-Dosierungen in Japan.</p> <p>Alle Patienten, die eine frühere Behandlung mit konventioneller Interferon-Monotherapie erhalten, aber nicht darauf angesprochen hatten (keine Suppression der HCV-RNA unter die Nachweisgrenze eines empfindlichen Tests) oder einen Relapse erlitten (Rückkehr zum HCV-RNA-positiven Zustand nach Suppression), erhielten die Kombination von PEG-IFNa-2a plus Ribavirin über 48 Wochen in den oben genannten Dosierungen</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	<p>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</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> SVR, definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA (&lt;50 IU/ml) nach 24-wöchigem Follow-up ohne Behandlung.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anhaltende biochemische Reaktion (Normalisierung der Serum-ALT-Aktivität nach 24-wöchigem Follow-up ohne Behandlung)</li> <li>- biochemische Reaktion (Normalisierung der Serum-ALT-Aktivität am Ende der Behandlung)</li> <li>- virologisches Ansprechen (HCV-RNA &lt;50 IU/ml) am Ende der Therapie</li> </ul> <p><u>Weitere Endpunkte:</u> UE</p> <p>Die Serum-HCV-RNA wurde in den Wochen 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40 und 48 während</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Behandlung und nach 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Wochen Follow-up ohne Behandlung gemessen. Die HCV-RNA wurde in den Wochen 1 und 2 quantifiziert und ebenso nach Woche 4, wenn HCV-RNA nachgewiesen wurde.</p> <p>Die Sicherheit wurde mittels Labortests und Bewertungen der unerwünschten Ereignisse während Behandlung und Follow-up beurteilt. Patienten, die die Behandlung abbrachen, wurden aufgefordert, für das Follow-up zurückzukehren. Eine Dosisreduktion von PEG-IFNa-2a auf 90 mg/Woche und von Ribavirin auf 600 mg/Tag oder 400 mg/Tag war zulässig, um klinisch signifikante UE oder auffällige Laborwerte zu handhaben (Neutrophile &lt;750 Zellen/mm<sup>3</sup>; Thrombozyten &lt;50.000/mm<sup>3</sup>; oder Hämoglobin &lt;10 g/dL bei Patienten ohne Herzerkrankung bzw. eine Abnahme um &gt;2 g/dL gegenüber Baseline bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung). PEG-IFNa-2a wurde abgesetzt, wenn die Neutrophilenzahl auf &lt;250 Zellen/mm<sup>3</sup> sank oder wenn die Thrombozytenzahl auf &lt;25.000/mm<sup>3</sup> sank; Ribavirin wurde abgesetzt werden, wenn die Hämoglobinkonzentration unter 8,5 g/dL fiel.</p> <p>Die Serum-HCV-RNA wurde mittels eines qualitativen PCR-Tests bewertet (Cobas Amplicor HCV-Test, V2.0, Nachweisgrenze 50 IU/ml) und mit dem Cobas Amplicor HCV-Monitor-Test quantifiziert (V2.0, Grenze der Quantifizierbarkeit 500 IU/ml). Die HCV-Genotypisierung wurde mittels Sequenzanalyse der 5'-untranslatierten Region des HCV-Genoms nach dem Verfahren von Okamoto et al. durchgeführt. Die HCV-RNA-Bestimmungen und Genotypisierung wurden in einem Zentrallabor durchgeführt (Mitsubishi Kagaku Bio-Clinical Laboratories, Tokio, Japan). Da die Serum-HCV-RNA sowohl qualitativ als auch quantitativ gemessen wurde, wurde das Vorhandensein von Anti-HCV-Antikörpern im Serum nicht untersucht.</p> <p>Leberbiopsie-Proben wurden von einem einzigen unabhängigen Pathologen bewertet und mit dem modifizierten histologischen Aktivitätsindex nach Ishak und der neuen europäischen Klassifizierung in Schweregrade und Stadien eingestuft.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Auf Grundlage der Ergebnisse früherer Studien mit PEG-IFNa-2a-Monotherapie und Kombinationstherapie mit PEG-IFNa-2a plus Ribavirin bei zuvor unbehandelten, nicht-japanischen Patienten mit HCV-Infektion des Genotyps 1 wurden SVR-Raten von 45%, 20% bzw. 10% bei Patienten mit Baseline-HCV-RNA-Spiegeln von <500.000, 500.000 bis <850.000 bzw. ≥850.000 IU/ml bei PEG-IFNa-2a-Monotherapie angenommen, mit einer gemeinsamen Odds Ratio (OR) von 2,7 nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Auf Basis dieser Daten und der Annahme, dass der Anteil von Patienten in jedem HCV-RNA-Stratum 20%, 40% bzw. 40% sein würde mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05, würde eine Stichprobengröße von 100 Patienten pro Behandlungsgruppe eine Power von 0,84 liefern.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es wurden Key-Codes verwendet, die mit der SAS-Software (Version 6.12) mit der RANUNI-Funktion vorbereitet wurden
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte zentral und nach HCV-RNA-Spiegel stratifiziert (<500.000, 500.000 bis <850.000, ≥850.000 IU/ml)
<b>9</b>	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 erfolgte zentral
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde von Bellsystem 24 (Tokio, Japan) erstellt und gepflegt
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Ribavirin- und Placebo-Tabletten waren identisch im Aussehen
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wie im Protokoll für zuvor unbehandelte Patienten definiert, wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test – stratifiziert nach Serum-HCV-RNA-Spiegel bei der Randomisierung – zum Vergleich der Behandlungsgruppen verwendet. Die Vergleiche wurden auf einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet. In die Analysen der Wirksamkeit und Sicherheit wurden alle Patienten einbezogen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens einer Sicherheitsbeurteilung absolviert hatten. Bei Patienten ohne Follow-up-Daten wurde davon ausgegangen, dass sie kein SVR erreicht hatten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden schrittweise durchgeführte und multiple logistische Regressionsmodelle verwendet, um Baseline-Faktoren zu untersuchen, die ein SVR entsprechend der Behandlungsgruppe vorhersagen können. Folgende Vorbehandlungsfaktoren wurden berücksichtigt: Geschlecht, Alter, Körpergewicht, Serum-HCV-RNA, Serum-ALT, Thrombozytenzahl, Ansprechen auf vorherige Interferon-basierte Therapie (Relapse vs. Nonresponse, bei Nonrespondern bzw. Relapser auf Interferon-Monotherapie), Entzündungsgrad (G1/2 minimal/leicht vs. G3/4 moderat/schwer) und Fibrose-Stadium (F1/2 leicht/moderat vs. F3/4 schwer/Zirrhose) und HCV-Genotyp (1b vs. nicht-1b, in Nonrespondern bzw. Relapser auf Interferon-Monotherapie).
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Gesamt: 201 b) PEG-IFN/RBV: 99, PEG-IFN/Placebo: 101 c) PEG-IFN/RBV: 99, PEG-IFN/Placebo: 101  PEG-IFN/RBV (Nonresponder): 100
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen Juni 2002 und September 2004 durchgeführt. Nachbeobachtung bis Woche 24 nach Behandlung.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe

a: nach CONSORT 2010.

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

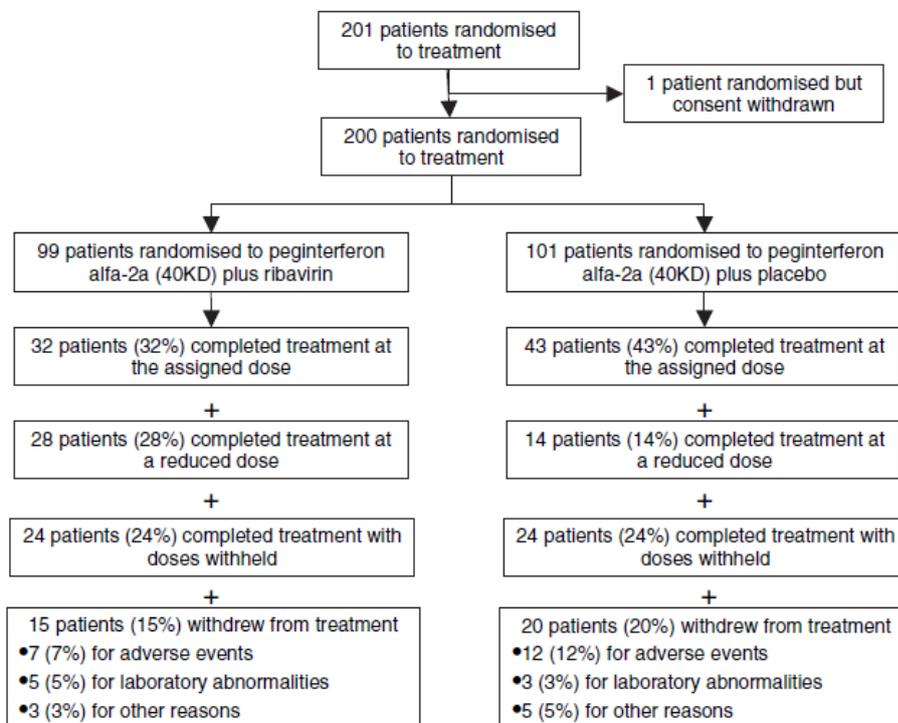


Abbildung 41: Patientenfluss für die naiven Patienten der Studie Kuboki 2007

Tabelle 4-262 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Laguno 2009

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich zwischen pegyliertem Interferon-2b und pegyliertem Interferon-2a, beide plus Ribavirin, zur Behandlung chronischer Hepatitis C bei Patienten mit dem humanen Immundefizienz-Virus
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	prospektiv, multizentrisch, randomisiert
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HIV-HCV-Koinfektion</li> <li>- Zuvor unbehandelt</li> <li>- chronische Hepatitis C mit positiver HCV-RNA im Plasma</li> <li>- Spiegel von Alaninaminotransferase (ALT) mehr als 1,5-fach höher als die obere Normgrenze</li> <li>- histologische Veränderungen in der Leberbiopsie</li> <li>- Kontrolle der HIV-Infektion mit CD4-Zellzahl über 250 Zellen/mm<sup>3</sup> und HIV-Viruslast unter 50.000 Kopien/ml, als Reaktion auf eine stabile antiretrovirale Therapie (ART) oder ohne ART, wenn nicht erforderlich</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorliegen von Lebererkrankungen anderer Ursachen</li> <li>- dekompensierte Zirrhose</li> <li>- Schwangerschaft</li> <li>- formal bekannte Kontraindikationen für PEG-IFN- oder RBV-Therapie wie Hämoglobinopathien, Herzkrankheiten, Autoimmunerkrankungen, schwere Depressionen oder andere schwere psychiatrischen Erkrankungen vor der Aufnahme in die Studie</li> <li>- Frauen waren nicht geeignet, wenn sie nicht bereit waren, eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden</li> <li>- angegebener täglicher Alkoholkonsum von mehr als 40 g (Frauen) bzw. 50 g</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		(Männer) - Drogenkonsum in den letzten 12 Monaten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	5 Krankenhäuser in Spanien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die erste Behandlungsgruppe erhielt PEG-2b (PegIntron, Schering Corp., Kenilworth, NJ, USA) subkutan (80-150 g, angepasst an das Körpergewicht) einmal pro Woche, plus täglich orales RBV (Rebetol, Schering Corp.). Die zweite Gruppe erhielt PEG-2a (Pegasys, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Schweiz) subkutan (180 g) einmal pro Woche, plus täglich orales RBV (Copegus, F. Hoffmann-La Roche). Die RBV-Dosis wurde an das Körpergewicht angepasst: 800 mg für ein Körpergewicht unter 60 kg, 1.000 mg, wenn es zwischen 60 und 75 kg lag, und 1.200 mg bei einem Körpergewicht über 75 kg. Die RBV-Dosis wurde in zwei tägliche Dosen aufgeteilt. Die Dauer der Behandlung betrug 48 Wochen bei allen Patienten.
6	<b>Zielkriterien</b>	
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> anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR: negative HCV-RNA 24 Wochen nach Abschluss der Behandlung) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> – Rate des frühen virologischen Ansprechens (EVR), definiert als negative HCV-RNA oder eine $\geq 2$ log Reduktion der HCV-RNA von Baseline bis Woche 12 der Behandlung – Rate des raschen virologischen Ansprechens (RVR), definiert als negative HCV-RNA zu Woche 4 der Behandlung; anhaltende biochemische Reaktion, definiert als das Vorliegen normaler ALT-Werte am Ende des 24-wöchigen Follow-up – Relapserate, definiert als Patienten mit Ansprechen am Ende der Behandlung, jedoch ohne SVR <u>Weitere Endpunkte:</u> UE  Die Patienten wurden vor der Behandlung, 2 Wochen nach Behandlungsbeginn und anschließend alle 4 Wochen bis zur

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Beendigung der Therapie beurteilt. Eine letzte Bewertung erfolgte 24 Wochen nach Beendigung der Therapie, um das SVR zu evaluieren. Bei jedem medizinischen Besuchstermin wurden die kompletten Zellzahlen bestimmt und chemische Routinetests einschließlich Laktat sowie eine medizinische Befragung zur Überwachung auf mögliche, mit der Behandlung verbundene Nebenwirkungen durchgeführt. Zu Woche 4 und danach alle 12 Wochen wurden auch Schilddrüsenfunktion, Plasma-HIV-Viruslast und CD4-Zellzahl untersucht. Die Serum-HCV-RNA wurde mittels eines quantitativen Polymerase-Kettenreaktion-Assays bei Baseline und 12 Wochen nach Beginn der Therapie gemessen [Versant HCV-RNA 3.0 (bDNA), Siemens Medical Solutions Diagnostics, Tarrytown, NY]. Die HCV-RNA wurde mittels eines qualitativen Polymerase-Kettenreaktion-Assays (Versant HCV-RNA Qualitative Assay, Siemens Medical Solutions Diagnostics) mit einer Empfindlichkeit von 30 IU/ml in den Wochen 4, 24, 36 und 48 der Behandlung sowie 24 Wochen nach Beendigung der Behandlung gemessen. Die HCV-Genotypisierung erfolgte wie oben beschrieben. Bei allen Patienten wurde vor der Randomisierung eine Leberbiopsie durchgeführt, und die Biopsieproben wurden analysiert und mit der Klassifizierung nach Scheuer eingestuft.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Stichprobengröße (164 Patienten, 82 je Studiengruppe) wurde auf Grundlage eines bilateralen Tests des Vergleichs eines beobachteten Anteil in Bezug auf einen theoretischen Anteil berechnet. Es war beabsichtigt, Unterschiede von mehr als 20 Prozentpunkten zu erkennen, sofern vorhanden (unter der Annahme einer SVR-Rate von 40% in der besten Gruppe gegenüber 20% in der anderen Gruppe), mit einem Alpha-Risiko von 0,05 und einer Power von 80%.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Der Randomisierungscode wurde mithilfe eines computergestützten

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Zufallszahlengenerators entwickelt
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	keine Angabe
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	keine Angabe
<b>10</b>	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?	computergestützter Zufallszahlengenerator
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurde eine deskriptive Analyse der Baseline-Variablen durchgeführt, einschließlich Maße der zentralen Tendenz und Dispersion. Diese Werte wurden verglichen, um sicherzustellen, dass die demografischen, epidemiologischen, klinischen, Laborwert-bezogenen und histopathologischen Merkmale in den beiden Therapiegruppen ähnlich waren. Die inferentielle Analyse der kontinuierlichen quantitativen Variablen wurde, wenn möglich, mittels eines parametrischen Tests (Student-t-Test) oder eines nicht-parametrischen Tests (Mann-Whitney-U-Test) durchgeführt. Die Analyse der dichotomen Variablen (Ansprechen/kein Ansprechen) erfolgte mittels eines Chi-Quadrat-Tests oder eines exakten Fisher-Tests. Die Analysen wurden nach dem „Intent-to-Treat“-Prinzip mit der gesamten behandelten Population durchgeführt (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten). Es wurde eine logistische Regressionsanalyse mit dem SVR als abhängiger Variable vorgenommen. Eine univariate logistische Regression wurde verwendet, um die Bedeutung der zuvor identifizierten prognostischen Faktoren zu

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		bestätigen. Um die Unabhängigkeit dieser Faktoren zu beurteilen, fand eine Rückwärtselimination unter Verwendung der Faktoren statt, die in den univariaten Analysen signifikant waren. Alle dokumentierten P-Werte sind zweiseitig. Die Daten wurden mit STATA analysiert (StataCorp, 2005, Stata Statistiksoftware: Release 9.2. College Station, TX: Stata Corp.).
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Virologisches Ansprechen nach Genotyp
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) keine Angabe b) keine Angabe c) PEG-2b-Gruppe 86, PEG-2a-Gruppe 96
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Bei 32 Patienten (18%) erfolgte ein vorzeitiger Abbruch (14 in der PEG-2b- und 18 in der PEG-2a-Gruppe). Neunzehn (10%) der Patienten brachen die Behandlung aufgrund UE ab; 8% im PEG-2b-Gruppe und 13% im PEG-2a-Gruppe
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Rekrutierung zwischen Januar 2003 und März 2006. Nachbeobachtung bis 24 Wochen nach Behandlung
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

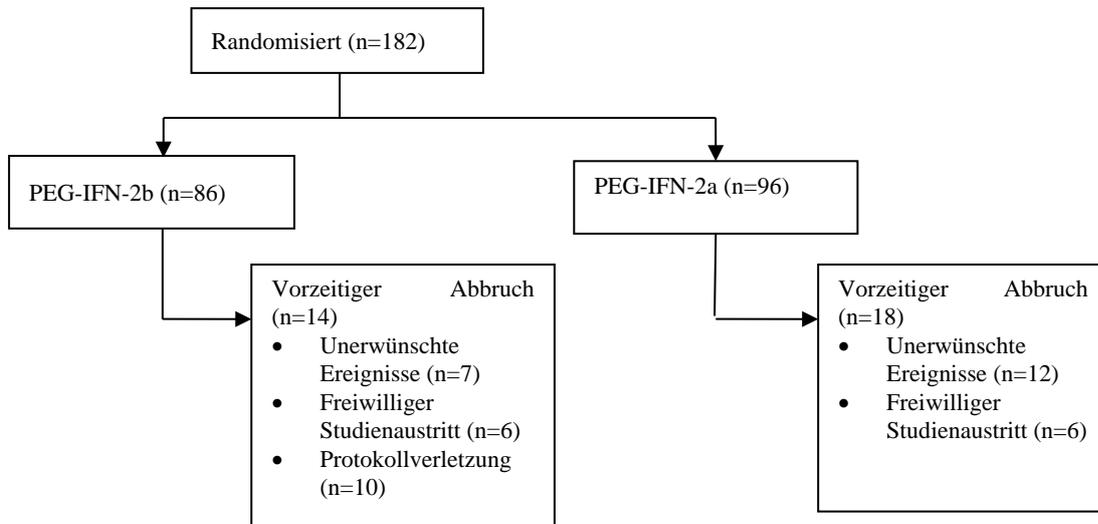


Abbildung 42: Patientenfluss der Studie Laguno 2009

Tabelle 4-263 (Anhang): Studiendesign und - methodik für Studie Abergel 2006

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie war der Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von zwei Dosierungen von PEG-IFN (1,5 µg/kg/Woche vs. 0,75 µg/kg/Woche) in Kombination mit Ribavirin (800 mg/Tag) bei Patienten mit schwerer chronischer Hepatitis C
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	multizentrisch, randomisiert, kontrolliert, Verhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter zwischen 18 und 75 Jahren</li> <li>- keine vorherige Behandlung mit IFN und/oder Ribavirin</li> <li>- Alaninaminotransferase (ALT) &gt; obere Normgrenze (ULN), mindestens einmal während der letzten 12 Monate</li> <li>- positive Serum-HCV-RNA mittels qualitativer Polymerase-Kettenreaktion (PCR)</li> <li>- schwere Fibrose laut Leberbiopsie, definiert als METAVIR-Fibrose-Stadium von F3 oder F4 bei der histologischen Untersuchung der Leber.</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rezenter Alkoholabusus oder intravenöser Drogenkonsum in der Anamnese</li> <li>- Hämoglobin &lt;12 g/dL bei Frauen und &lt;13 g/dL bei Männern</li> <li>- Thrombozyten &lt;75.000/l</li> <li>- Neutrophile &lt;1.500/l</li> <li>- dekompensierte Zirrhose (Aszites, Varizen-Blutungen, Enzephalopathie)</li> <li>- Albumin &lt;30 g/l</li> <li>- Prothrombin &lt;60%</li> <li>- Bilirubin &gt;34 µmol/l</li> <li>- HCC, chronische Hepatitis-B-Infektion und HIV-Infektion.</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der	32 Zentren in Frankreich

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studiendurchführung	
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woche und Ribavirin 800 mg/Tag über 48 Wochen oder Gruppe mit PEG-IFNa-2b 0,75 µg/kg/Woche und Ribavirin 800 mg/Tag über 48 Wochen
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Keine ausdrückliche Erwähnung von primären und sekundären Endpunkten. Die folgenden Variablen werden berichtet: Wirksamkeit: - Virologisches Ansprechen am Ende der Behandlung (Woche 48) und am Ende des Follow-up-Zeitraums (Woche 72). SVR war definiert als Abwesenheit von HCV-RNA laut PCR (untere Nachweisgrenze lag bei 50 IU/ml für das PCR-Verfahren) zu Woche 72 - SVR nach Behandlungsdauer - SVR nach prädiktiven Faktoren Sicherheit: UE  Das virologische Ansprechen wurde am Ende der Behandlung (Woche 48) und am Ende des Follow-up-Zeitraums (Woche 72) bewertet.  Die untere Nachweisgrenze lag bei 50 IU/ml für das PCR-Verfahren (Amplicor, Roche Diagnostic Systems, Frankreich) und 615 IU/ml für das bDNA-Verfahren.
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Studien an Patienten mit schwerer Fibrose haben gezeigt, dass SVR bei 30% der mit PEG-IFN behandelten Patienten erreicht werden kann. Es wurde angenommen, dass Patienten, die mit einer niedrigen Dosis von PEG-IFN und Ribavirin oder mit der Standarddosis von PEG-IFN und Ribavirin behandelt werden, in 40% bzw. 55% der Fälle ansprechen würden. Die Power der Studie betrug 80% und der Alpha-Wert 0,05. Es müssen 296 Patienten in die Studie aufgenommen werden, und es wurde beschlossen, 150 Patienten in jede der Gruppen aufzunehmen. Neun Monate nach Beginn der Studie wurde die PEG-

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		IFN/Ribavirin-Kombination in Europa (26. März 2001) zugelassen, und 18 Monate nach Beginn der Studie begann die Anzahl der pro Monat aufgenommenen Patienten stark abzunehmen. Es wurde berechnet, dass 300 Patienten erforderlich wären, damit der Unterschied bei Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion, 4 und 5 statistisch signifikant ist. Insgesamt würden 400 Patienten benötigt werden. Dann wurde beschlossen, den Aufnahmezeitraum zu beenden. Offensichtlich konnte kein statistischer Unterschied bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3 gefunden werden.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angabe
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung wurde nach HCV-Genotyp und Viruslast stratifiziert
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	zentrale Randomisierungsliste
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) keine Angabe b) keine Angabe c) keine Angabe
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	gleiche Intervention, nur verschiedene Dosierungen
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die quantitative Analyse wurde mit dem Zwei-Stichproben-t-Test geprüft. Die exakten Chi-Quadrat- und Fisher-Tests wurden zum Vergleich kategorialer Variablen verwendet und der Cochrane-Mantel-Haenszel-Test wurde für die stratifizierte statistische Analyse verwendet. Alle Berechnungen wurden mit dem SAS

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		System, Version 8.02 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die folgenden Prädiktoren der SVR wurden untersucht: Alter bei Behandlungsbeginn (< vs. ≥40 Jahre), Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI) (< vs. ≥27 kg/m <sup>2</sup> ), Genotyp (1, 4, 5 vs. 2, 3), Virämie (< vs. ≥800.000 IU/ml), ALT (< vs. ≥3 ULN), Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT) [< vs. ≥1,6 ULN (Median)], Fibrose-Stadium (F3 vs. F4), Ribavirin-Dosis (< vs. ≥10,6 mg/kg/Tag). Drei multivariate Analysen wurden durchgeführt: die erste für alle behandelten Patienten (203 Patienten), die zweite für Patienten, die eine Behandlung von mehr als 39 Wochen erhielten (147 Patienten), und die dritte für diejenigen, die über mehr als 20 Wochen behandelt wurden (184 Patienten). Wenn der P-Wert in der univariaten Analyse kleiner als 0,10 war, wurden Prädiktoren der SVR mittels multivariater Analyse analysiert.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 210 b) 204 c) PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg/Woche: 101 vs. PEG-IFNa-2b 0,75 µg/kg/Woche: 102
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Patientenfluss
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Juli 2000 - Dezember 2001 Follow-up-Zeitraum: Woche 72
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

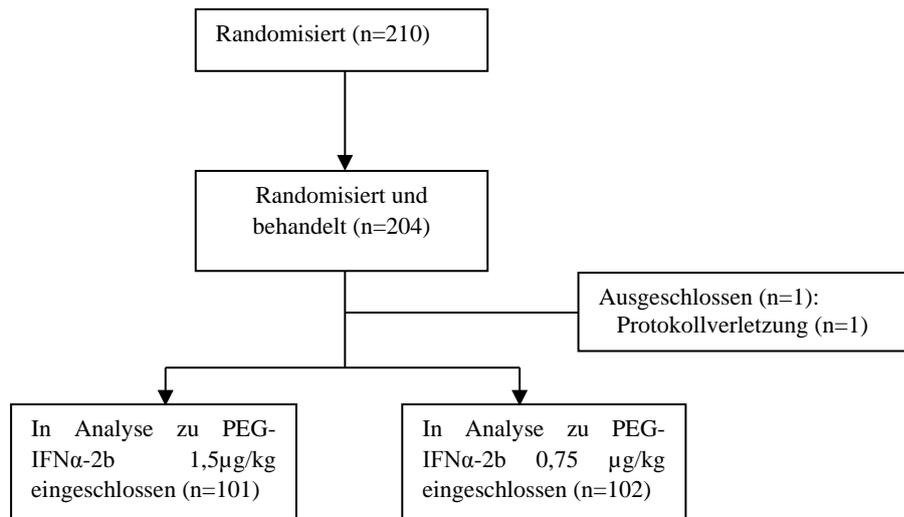


Abbildung 43: Patientenfluss der Studie Abergel 2006

Tabelle 4-264 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ascione 2010

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die vorliegende Studie sollte die Wirksamkeit und Sicherheit von PEG-IFNa-2a gegenüber PEG-IFNa-2b in Kombination mit einer identischen Dosis von Ribavirin bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion vergleichen.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	prospektiv, randomisiert, offen, ein Zentrum, Verhältnis nicht angegeben
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interferon-naive Erwachsene im Alter von 18 Jahren und darüber mit einer chronischen HCV-Infektion</li> <li>- Nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel im Serum</li> <li>- Spiegel der Alaninaminotransferase (ALT) über <math>\geq 6</math> Monate <math>&gt; 1,5</math>-fache der oberen Normgrenze</li> <li>- Leberbiopsie innerhalb von 12 Monaten vor Beginn der Behandlung, Einstufung nach den Scheuer-Kriterien (es sei denn, nicht indiziert oder verweigert)</li> <li>- Schwangerschaftstest mit negativem Ergebnis</li> <li>- Anwendung von Verhütungsmethoden während der Behandlung und 6 Monate nach Ende der Behandlung</li> <li>- Verzicht auf Alkoholkonsum für mindestens 6 Monate</li> <li>- Bei Patienten, die nicht für eine Leberbiopsie infrage kamen oder diese verweigerten, wurde die Zirrhose auf Basis klinischer Resultate und Laborwerte, Leber-Milz-Sonographie und Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts bewertet.</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämoglobinwert <math>&lt; 120</math> g/l</li> <li>- Neutrophilenzahl <math>&lt; 1,5 \times 10^9/l</math> oder Thrombozytenzahl <math>&lt; 70 \times 10^9/l</math></li> <li>- Auffälliger Serumkreatininspiegel</li> <li>- positiv für Hepatitis-B-Oberflächenantigen oder positiv für das humane</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Immundefizienz-Virus - Lebererkrankung einer beliebigen anderen Ursache - Leberdekomensation in der Anamnese - Klinisch relevante Depression oder eine andere psychische Erkrankung - Krebs - Schwere Herz-, Lungen- oder Nierenerkrankung - Nicht eingestellter Diabetes oder schwere Hypertonie mit vaskulären Komplikationen, einschließlich Retinopathie.
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	1 Zentrum in Italien
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die der Gruppe A zugewiesenen Patienten erhielten subkutan PEG-IFNa-2a 180 µg einmal wöchentlich (Pegasys) plus Ribavirin (Copegus). Die der Gruppe B zugewiesenen Patienten erhielten subkutan PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich (PegIntron) plus Ribavirin (Rebetol). Die Dosierung von Ribavirin wurde anhand des Körpergewichts bestimmt (1.000 mg/Tag bei Patienten <75 kg; 1.200 mg/Tag bei Patienten ≥75 kg). Patienten, die mit HCV-Genotyp 2 oder 3 infiziert waren, wurde die Behandlung über 24 Wochen verabreicht und Patienten, die mit HCV-Genotyp 1 oder 4 infiziert waren, über 48 Wochen.
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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> Der primäre Endpunkt war anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR), definiert als negativer qualitativer HCV-RNA-Spiegel nach 24 Wochen eines unbehandelten Follow-up. Keine ausdrückliche Erwähnung <u>sekundärer Endpunkte</u> . Die folgenden Variablen werden berichtet: - Ansprechen am Ende der Behandlung (ETR), definiert als ein negativer qualitativer HCV-RNA-Spiegel am Ende der Behandlung - Frühes virologisches Ansprechen (EVR), definiert als negative qualitative HCV-RNA (komplettes EVR) oder ein Rückgang des HCV-RNA-Spiegels von >2 log <sub>10</sub> IU/ml gegenüber Baseline in Woche 12 (partielles EVR). - Nonresponder, definiert als Patienten mit

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nachweisbarer HCV-RNA zu Woche 24</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Relapse, definiert als Rückkehr zum HCV-RNA-positiven Status bei einem Patienten, der am Ende der Behandlung einen nicht nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel hatte (&lt;50 IU/ml).</li> <li>- UE</li> </ul> <p>Die Serum-HCV-RNA wurde bei allen Patienten in den Studienwochen 12, 24 und 48 bewertet, sowie zu Woche 72 bei mit Genotyp 1 oder 4 infizierten Patienten</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde so konzipiert, dass sie eine Power von 80% hatte, um einen Unterschied von 15% oder mehr zwischen den 2 Behandlungsgruppen bei den SVR-Raten zu erkennen. Auf Basis dieser Annahme wurden in jede Behandlungsgruppe 160 Patienten aufgenommen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computer-generiert
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	keine Angabe
<b>9</b>	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	Randomisierungsliste, die dem behandelnden Arzt nicht zugänglich war.
<b>10</b>	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?	Der Arzt erhielt die Kommunikation bezüglich der Zuweisung der einzelnen Patienten von einem unabhängigen Wissenschaftler, der die Patienten oder ihre Merkmale nicht kannte, mit Ausnahme des Genotyps, der für die Erstellung der Liste für Genotyp 1 oder 4 bzw. der Liste für Genotyp 2 oder 3 verwendet wurde.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert und SD bzw. Median und Bereich ausgedrückt. Für kategoriale Variablen wurden Häufigkeiten berechnet, wobei der Unterschied zwischen den Gruppen mit 95%-Konfidenzintervallen (KI) angegeben wurde. Zum Vergleich der kontinuierlichen Variablen wurde der Mann-Whitney-Rangsummentest verwendet. Zum Vergleich der kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet, ggf. mit Yates-Korrektur. Die multivariate logistische schrittweise Regressionsanalyse wurde verwendet, um den unabhängigen Effekt der Behandlung und der Baseline-Faktoren (Alter, Körpergewicht, Body-Mass-Index, Geschlecht, Vorhandensein von Leberzirrhose, ALT-Wert, HCV-RNA-Spiegel, HCV-Genotyp) im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit der Erreichung von SVR zu untersuchen. Alle P-Werte waren 2-seitig mit einem Schwellenwert von 0,05 für statistische Signifikanz. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation nahmen, waren in der Wirksamkeitsanalyse nach dem Intention-to-treat-Prinzip enthalten. Patienten, die sich aus beliebigem Grund aus der Studie zurückzogen, wurden in die Wirksamkeitsbewertung als Nonresponder betrachtet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Sicherheitsergebnisse wurden für die gesamte Population und nach HCV-Genotyp angegeben.
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) PEG-IFNa-2a/RBV: 160, PEG-IFNa-2b/RBV:160 b) PEG-IFNa-2a/RBV: 160, PEG-IFNa-2b/RBV:160 c) PEG-IFNa-2a/RBV: 160, PEG-IFNa-2b/RBV:160
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening zwischen März 2004 und Dezember 2006; 24-wöchiges Follow-up nach der Behandlung
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe

a: nach CONSORT 2010.

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

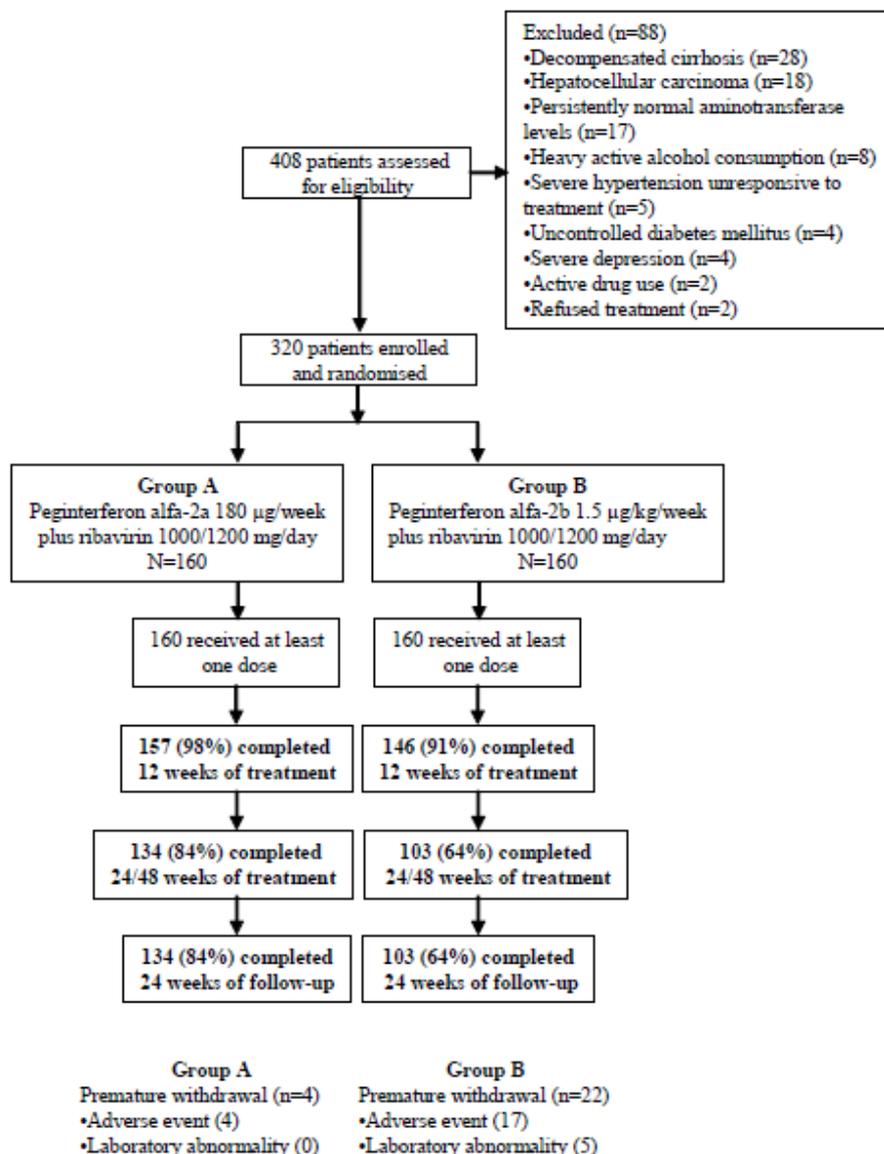


Abbildung 44: Patientenfluss der Studie Ascione 2010

Tabelle 4-265 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ferenci 2008

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Wirksamkeit und Verträglichkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Ribavirin 800 mg/Tag (Gruppe A) oder 400 mg/Tag (Gruppe B) plus pegyliertes Interferon alfa (PEG-IFNa) -2a 180 µg/Woche bei zuvor unbehandelten Patienten, die mit dem Hepatitis C-Virus (HCV), Genotyp 2 oder 3, infiziert waren
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisiert, kontrolliert, prospektiv, Verhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zuvor unbehandelt</li> <li>- Erwachsene im Alter von 18 bis 65 Jahre</li> <li>- Chronische Hepatitis C</li> <li>- Infektion mit HCV-Genotyp 2 oder 3</li> <li>- quantifizierbare HCV-RNA im Serum (&gt;600 IU/ml laut Cobas Amplicor HCV Monitor Test v.2.0)</li> <li>- Erhöhte ALT-Aktivität im Serum (&gt;1,5-fache der oberen Normgrenze [ULN] in den letzten 6 Monaten und während des Screenings)</li> <li>- Hämoglobinwert <math>\geq 12</math> g/dL (Frauen) oder 13 g/dL (Männer)</li> <li>- Leukozytenzahl <math>\geq 3.000/\mu\text{L}</math></li> <li>- Thrombozytenzahl <math>\geq 100.000/\mu\text{L}</math></li> <li>- Serum-Kreatinin-Wert &lt;1,5-fache der ULN</li> <li>- Bei Frauen im gebärfähigen Alter musste in den 24 Stunden vor der ersten Dosis ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen</li> <li>- Alle fruchtbaren Teilnehmerinnen und Teilnehmer mussten während der Behandlung und 6 Monate nach Ende der Behandlung zwei Formen der wirksamen Empfängnisverhütung anwenden</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwangere oder stillende Frauen und</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>männliche Partner von schwangeren Frauen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Frühere Behandlung mit Interferon oder Ribavirin zu einem beliebigen Zeitpunkt</li> <li>- Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus oder humanen Immundefizienz-Virus</li> <li>- Dekompensierte Lebererkrankung oder chronische Lebererkrankung, die auf eine andere Ursache zurückzuführen ist</li> <li>- Koronare Herzkrankheit</li> <li>- Diabetes mellitus, der Insulintherapie erfordert</li> <li>- Autoimmunerkrankungen und/oder andere instabile chronische Erkrankungen</li> <li>- schwere psychiatrische Erkrankungen, insbesondere Depression</li> <li>- Vorgeschichte einer aktiven Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in den vorangegangenen 6 Monaten; allerdings wurden Patienten in Opiat-Substitutionstherapie aufgenommen, wenn sie vom Drogentherapie-Zentrum der Abteilung für Psychiatrie, Medizinische Universität Wien, behandelt wurden.</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	keine Angabe
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>subkutanes PEG-IFNa-2a (Pegasys, Roche, Basel, Schweiz) 180 µg/Woche in Kombination mit oralem Ribavirin (Copegus, Roche) in einer Dosierung von entweder 800 mg/Tag (Gruppe A) oder 400 mg/Tag (Gruppe B).</p> <p>Bei Patienten, die auf die Behandlung mit 800 mg/Tag Ribavirin randomisiert wurden, wurde die Ribavirin-Dosis um 200 mg/Tag gesenkt, falls es bei Patienten ohne signifikante Herz-Kreislauf-Erkrankung zu einer Abnahme des Hämoglobins auf &lt;10 und &gt;8,5 g/dL kam bzw. bei Patienten mit stabiler Herz-Kreislauf-Erkrankung zu einer Hämoglobin-Abnahme &gt;2 g/dL über einen beliebigen 4-Wochen-Zeitraum. Die Ribavirin-Dosis konnte auch in Schritten von 200 mg/Tag bei Patienten reduziert werden, die auf die Behandlung mit 400 mg/Tag Ribavirin (Gruppe B) randomisiert wurden.</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	Primärer Endpunkt:

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	anhaltendes virologisches Ansprechen, definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA (<50 IU/ml) laut qualitativem PCR-Assay (Cobas Amplicor HCV -Test v.2.0 ) nach 24-wöchigem Follow-up ohne Behandlung (Woche 48)  Sekundäre Endpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Auf Grundlage der Ergebnisse einer großen, randomisierten, multinationalen Studie wurde davon ausgegangen, dass die Rate des anhaltenden virologischen Ansprechens 78% in beiden Behandlungsgruppen betragen würde und die maximal zulässige Differenz zwischen diesen Raten 15% wäre. Die Stichprobengröße von insgesamt 192 Patienten mit HCV-Infektion des Genotyps 3 wurde als ausreichend betrachtet, um die anhaltenden virologischen SVR-Raten zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit einer Power von 80% und einem Signifikanzniveau von 5% mittels eines einseitigen Äquivalenztests der Verhältnisse zu vergleichen. Es wurde davon ausgegangen, dass nur ein kleiner Anteil von Patienten mit Genotyp 2 rekrutiert werden würde. Aus diesem Grund basierte die Berechnung der Stichprobengröße auf Patienten mit HCV-Infektion, Genotyp 3. Nach Einleitung der Rekrutierung wurden Patienten mit Genotyp-2-Infektion aufgenommen, bis die erforderliche Anzahl von Patienten mit Genotyp 3 aufgenommen war.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angabe
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung	Die Randomisierung erfolgte zentral

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) keine Angabe b) keine Angabe c) keine Angabe
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse wurde nach dem Intention-to-treat-Prinzip durchgeführt. Patienten, denen Ergebnisse am Ende des Follow-up fehlten, wurden so betrachtet, als hätten sie kein anhaltendes virologisches Ansprechen. Für den primären Wirksamkeitsparameter (anhaltendes virologisches Ansprechen) wurde mittels nach Genotyp und Viruslast stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Statistik (CMH) ein 95%-Konfidenzintervall für der Behandlungsunterschied in der Per-Protokoll-Analyse berechnet (Gruppe B – Gruppe A). Die beiden Regimes wurden als gleichwertig angesehen, wenn festgestellt wurde, dass die untere Grenze dieses Konfidenzintervalls größer als -15% war. Für beide Behandlungsgruppen wurden die Rate des virologischen Ansprechens am Ende der Behandlung und am Ende des Follow-up (d. h., das anhaltende virologische Ansprechen) und die zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalle berechnet
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Der Einfluss verschiedener Baseline-Variablen auf die Rate des anhaltenden virologischen Ansprechens in beiden Behandlungsgruppen wurde mittels multipler logistischer Regressionsanalyse untersucht
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 141 vs. 141 b) keine Angabe c) 141 vs. 141

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde im Mai 2003 aufgenommen und der letzte Patient beendete das Follow-up im Dezember 2006
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

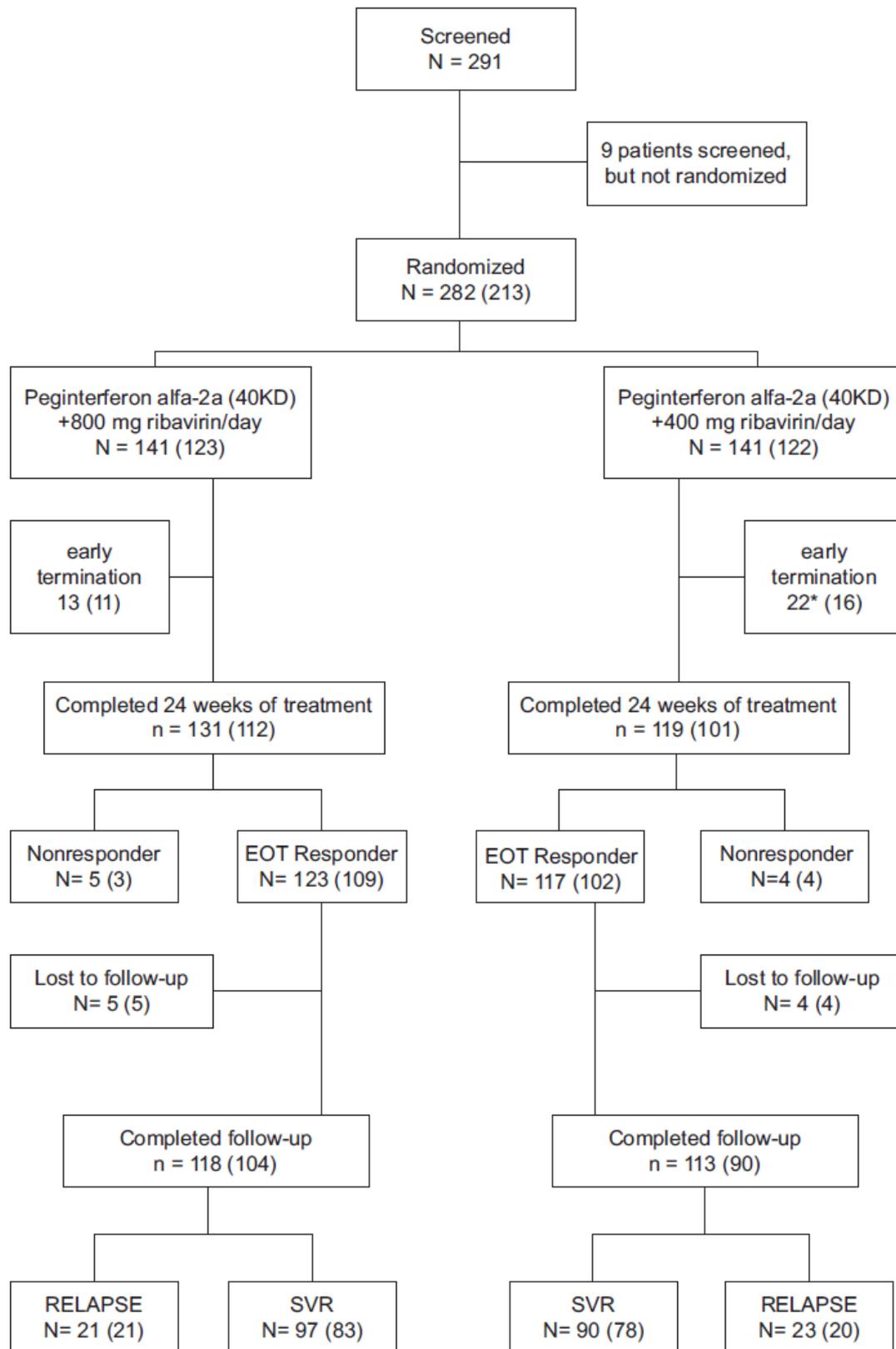


Abbildung 45: Patientenfluss der Studie Ferenci 2008

Tabelle 4-266 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Fried 2002

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFNa)-2a plus Ribavirin, IFNa-2b plus Ribavirin und PEG-IFNa-2a allein bei der Erstbehandlung von chronischer Hepatitis C.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisierte, kontrollierte klinische Studie; Randomisierung im Verhältnis von 2:1:2
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erwachsene</li> <li>- Noch nie Interferon erhalten</li> <li>- <math>\geq 2.000</math> Kopien/ml Serum von HCV-RNA gemäß einem PCR-Assay</li> <li>- Aktivität der Alaninaminotransferase im Serum über ULN innerhalb von 6 Monaten vor Eintritt in die Studie</li> <li>- Ergebnis der Leberbiopsie im Einklang mit der Diagnose einer chronischen Hepatitis C</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutropenie (weniger <math>&lt; 1.500</math> Neutrophile/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Thrombozytopenie (<math>&lt; 90.000</math> Thrombozyten/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Anämie (<math>&lt; 12</math>g/dL für Frauen und <math>&lt; 13</math>g/dL für Männer)</li> <li>- HIV-Infektion</li> <li>- Dekompensierte Lebererkrankung</li> <li>- Serum-Kreatinin-Wert <math>&gt; 1,5</math> x ULN</li> <li>- Schlecht kontrollierte psychiatrische Erkrankung</li> <li>- Alkohol- oder Drogenabhängigkeit innerhalb eines Jahres vor Eintritt in die Studie</li> <li>- Wesentliche Begleiterkrankungen</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	81 Zentren weltweit
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	Gruppe A: subkutane Injektionen von einmal wöchentlich 180 µg PEG-IFNa-2a und täglich

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Ribavirin über 48 Wochen</p> <p>Gruppe B: subkutane Injektionen von einmal wöchentlich 180 µg PEG-IFNa-2a und Placebo über 48 Wochen</p> <p>Gruppe C: subkutane Injektionen von dreimal wöchentlich 3 Mio. Einheiten Interferon alfa-2b und Ribavirin über 48 Wochen</p> <p>Ribavirin wurde oral in einer Dosis von 1.000 mg pro Tag für Patienten mit einem Gewicht von maximal 75 kg bzw. 1.200 mg pro Tag für Patienten mit einem Gewicht von mehr als 75 kg verabreicht</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <p>SVR, definiert als Abwesenheit von nachweisbarer HCV-RNA am Ende des Follow-up gemäß einem PCR-Assay</p> <p>Keine ausdrückliche Erwähnung sekundärer Endpunkte.</p> <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <p>UE</p> <p>Die Sicherheit wurde anhand von Labortests und der Auswertung der unerwünschten Ereignisse in den Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 beurteilt; danach monatlich während der Behandlung; und in den Wochen 52, 60 und 72.</p> <p>Test für HCV-RNA-Spiegel: Cobas Amplicor HCV Test, Version 2.0; untere Nachweisgrenze 100 Kopien [50 IU] pro Milliliter</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	keine Angabe
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung im Verhältnis 2:1:2
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Blockrandomisierung mit einer Blockgröße von 5.</p> <p>Die Randomisierung wurde nach Land und HCV-Genotyp (HCV-Genotyp 1 gegenüber anderen Genotypen) stratifiziert.</p>

Item <sup>a</sup>	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	keine Angabe
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a-c) Sponsor, Prüferärzte und Patienten, die PEG-IFNa-2a erhielten, wussten nicht, wer Ribavirin oder Placebo erhielt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Bei Patienten mit einem Follow-up von mindestens 20 Wochen wurde der zuletzt gemessene HCV-RNA-Spiegel für die Bewertung der Wirksamkeit verwendet. Alle Patienten mit einem Follow-up von weniger als 20 Wochen wurden so betrachtet, als hätten sie kein Ansprechen auf die Behandlung.</p> <p>Für den primären Wirksamkeitsendpunkt war ein geschlossenes Testverfahren geplant, um alle möglichen paarweisen Vergleiche zwischen den drei Behandlungsgruppen zu ermöglichen. Die allgemeine Hypothese, dass es keine Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen gab, wurde mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet; wenn es einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Behandlungsgruppen gab, dann wurde jeder Behandlungsvergleich mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet. Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test wurde für beide Arten der Analyse verwendet und nach der Kombination von Land und HCV-Genotyp (HCV-Genotyp 1 gegenüber anderen Genotypen) stratifiziert. Da die simulierte Fehlerrate (bei Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests für ein einzelnes Stratum) für jeden paarweisen Behandlungsvergleich in diesem geschlossenen Testverfahren etwa 0,025 betrug, wurde ein zweiseitiges 97,5%-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Konfidenzintervall für die Odds Ratios für jeden paarweisen Behandlungsvergleich angegeben. Es wurden schrittweise bzw. rückwärts durchgeführte und multiple logistische Regressionsmodelle verwendet, um Baseline-Faktoren zu untersuchen, die ein anhaltendes virologisches Ansprechen vorhersagen können. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in alle Wirksamkeitsanalysen einbezogen, und wenn sie sich zumindest einer Sicherheitsbewertung nach Baseline unterzogen hatten, wurden sie in die Sicherheitsanalyse einbezogen.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	keine Angabe
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 1.149 b) Gruppe A: 453 Gruppe B: 224 Gruppe C: 444 c) Gruppe A: 453 Gruppe B: 224 Gruppe C: 444
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Februar 1999 bis April 2001 Die Teilnehmer wurden nach Beendigung der Therapie 24 Wochen lang beobachtet
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

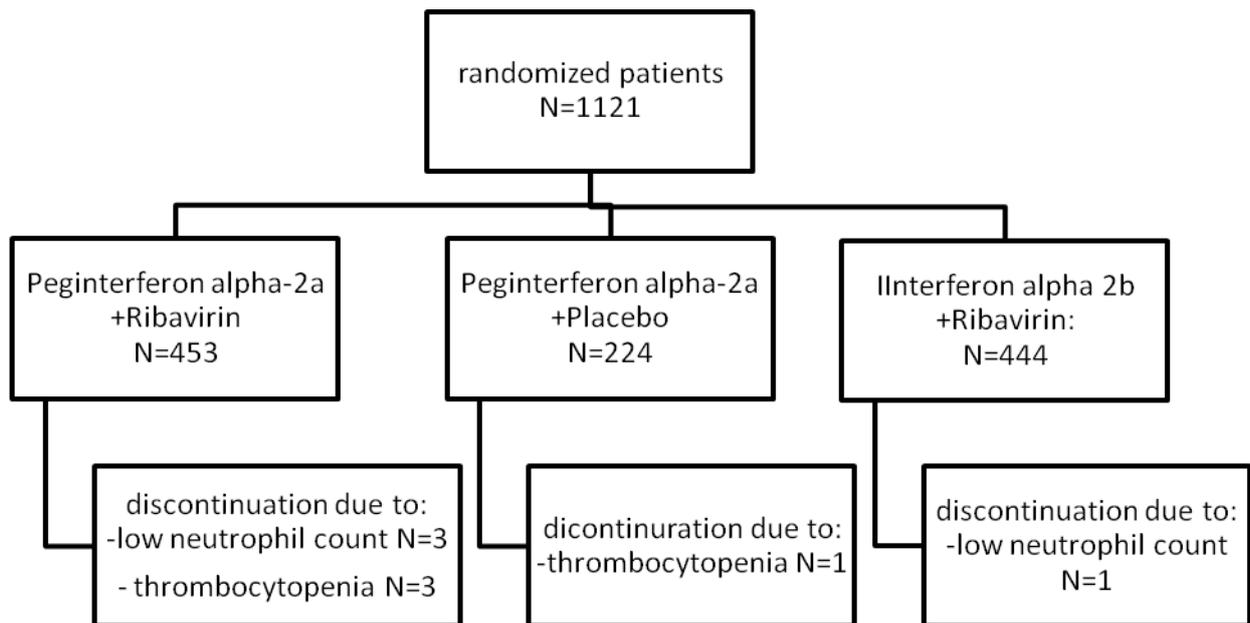


Abbildung 46: Patientenfluss der Studie Fried 2002

Tabelle 4-267 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hadziyannis 2004

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Mit dieser Studie sollte untersucht werden, ob pegyliertes Interferon alfa (PEG-IFNa)-2a (40 kDa) und Ribavirin (RBV) über 48 Wochen gegenüber einer 24-wöchigen Behandlung überlegen ist, und es sollten Subgruppen von Patienten identifiziert werden, bei denen die Behandlungsdauer reduziert werden kann. Zusätzlich wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Ribavirin-Dosierungsregimes verglichen: ein gewichtsbasiertes Standardregime (1.000 oder 1.200 mg/Tag) und ein festes niedrig dosiertes Regime (800 mg/Tag).
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisierte, doppelblinde klinische Phase-III-Studie, in der ein 2x2-faktorielles Design verwendet wurde. Randomisierungsverhältnis: 1:1:1:1 für Patienten mit HCV-Genotyp 1 und einer niedrigen Viruslast ( $\leq 2 \times 10^6$ Kopien/ml) und solche mit einem anderen Genotyp als Genotyp 1 1:1:5:5 für Patienten mit HCV-Genotyp 1 und einer hohen Viruslast ( $> 2 \times 10^6$ Kopien/ml) (siehe auch nachfolgend beschriebene Protokolländerung)
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Studie war konzipiert für eine ungleiche, randomisierte Zuteilung der Patienten zu den vier Studiengruppen, basierend auf Genotyp und Baseline-HCV-Titer. Diese ungleiche Randomisierung war dazu vorgesehen, die Anzahl der Patienten mit schwieriger zu behandelnden Merkmalen (HCV-Genotyp 1 und hohe Viruslast), die die 24-wöchige Behandlung erhalten würden, zu reduzieren. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass – wie von den statistischen Anforderungen vorgegeben – möglichst wenige dieser Patienten eine Behandlung erhielten, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns als experimentell galt. Nach 3 Monaten wurde deutlich, dass die im Protokoll angegebene Anzahl der Patienten mit einem anderen Genotyp als Genotyp 1 und niedriger Baseline-Viruslast nicht innerhalb eines akzeptablen Zeitrahmens rekrutiert werden konnten. Daher wurde das Protokoll geändert, um ein überarbeitetes

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierungsverfahren zu ermöglichen. Patienten mit HCV-Genotyp 1 und einer niedrigen Viruslast (<math>\leq 2 \times 10^6</math> Kopien/ml) und solche mit einem anderen Genotyp als Genotyp 1 wurden ursprünglich den Gruppen 24-LD, 24-SD, 48-LD und 48-SD zufällig in einem Verhältnis von 1:2:1:2 zugeordnet. Im geänderten Protokoll wurde das Randomisierungsverhältnis in 1:1:1:1 für nachfolgende Patienten geändert. Patienten mit HCV-Genotyp 1 und einer hohen Viruslast (<math>&gt; 2 \times 10^6</math> Kopien/ml) wurden ursprünglich den Gruppen 24-LD, 24-SD, 48-LD und 48-SD zufällig in einem Verhältnis von 1:1:3:3 zugeordnet. Im geänderten Protokoll wurde das Randomisierungsverhältnis in 1:1:5:5 für nachfolgende Patienten geändert.</p>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zuvor unbehandelt</li> <li>- Erwachsene</li> <li>- Serumkonzentration der RNA des Hepatitis C-Virus (HCV) von mehr als 2.000 Kopien/ml</li> <li>- erhöhter Alaninaminotransferase-Spiegel im Serum, dokumentiert bei zwei oder mehr Gelegenheiten in Abständen von 14 Tagen oder mehr innerhalb der letzten 6 Monate</li> <li>- kompensierte Lebererkrankung</li> <li>- In den vorangegangenen 15 Monaten gewonnene Proben aus einer Leberbiopsie stehen im Einklang mit chronischer Hepatitis C.</li> </ul> <p>Patienten mit kompensierter Leberzirrhose oder Übergang zu Leberzirrhose wurden als Child-Pugh-Klasse A eingestuft. Bei allen Frauen im gebärfähigen Alter musste in den 24 Stunden vor der ersten Dosis der Studienmedikation ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutropenie (Neutrophilenzahl <math>&lt; 1,5 \times 10^9</math> Zellen/l)</li> <li>- Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl <math>&lt; 90 \times 10^9</math> Zellen/l)</li> <li>- Anämie (Hämoglobinwert <math>&lt; 120</math> g/l bei Frauen und <math>&lt; 130</math> g/l bei Männern) oder eine Erkrankung, die sich durch eine Anämie klinisch signifikant</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verschlechtern werden würde</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serum-Kreatinin-Spiegel mehr als das 1,5-fache der oberen Normgrenze</li> <li>- Koinfektion mit dem Hepatitis-A- oder -B-Virus oder HIV</li> <li>- Vorgeschichte von Blutungen aus Ösophagusvarizen oder anderen Erkrankungen, die mit dekompensierter Lebererkrankung im Einklang stehen</li> <li>- Organtransplantat</li> <li>- schwere oder schlecht kontrollierte psychiatrische Erkrankungen, insbesondere Depression</li> <li>- maligne Neoplasien</li> <li>- schwere Herz- oder chronische Lungenerkrankung</li> <li>- immunologisch vermittelte Erkrankung (außer kontrollierte Schilddrüsenerkrankung)</li> <li>- Anfallsleiden</li> <li>- schwere Retinopathie</li> <li>- Alkohol- oder Drogenabhängigkeit innerhalb 1 Jahres vor Eintritt in die Studie</li> <li>- Klinisch signifikante komorbide Erkrankungen</li> <li>- Schwangerschaft oder Unwilligkeit, Empfängnisverhütung zu praktizieren</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 99 Zentren in Europa, Nord- und Südamerika, Australien, Neuseeland und Taiwan durchgeführt.
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>24-LD: PEG-IFNa-2a, 180 µg/Woche und RBV, 800 mg/Tag über 24 Wochen</p> <p>24-SD: PEG-IFNa-2a, 180 µg/Woche, und RBV 1.000 mg/Tag (Körpergewicht &lt;75 kg) oder 1.200 mg/Tag (Körpergewicht ≥75 kg) über 24 Wochen</p> <p>48-LD: PEG-IFNa-2a, 180 µg/Woche und RNB, 800 mg/Tag über 48 Wochen</p> <p>48-SD: PEG-IFNa-2a, 180 µg/Woche, und RBV 1.000 mg/Tag (Körpergewicht &lt;75 kg) oder 1.200 mg/Tag (Körpergewicht ≥75 kg) über 48 Wochen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Anhaltendes virologisches Ansprechen, definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA-Spiegel im Serum am Ende der Behandlung und während des 12- bis 24-wöchigen Follow-up. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, wurden in die Wirksamkeitsanalyse einbezogen. Bei Patienten ohne Follow-up-Daten wurde davon ausgegangen, dass sie kein anhaltendes virologisches Ansprechen erreicht hatten.</p> <p>Keine ausdrückliche Erwähnung sekundärer Endpunkte.</p> <p>Die Sicherheit wurde anhand von körperlicher Untersuchung, Labortests und Spontanmeldungen klinischer UE bewertet. Alle Labor-Sicherheitstests wurden von lokalen Labors durchgeführt. Die Prüfer dokumentierten UE auf einem Standardformular und bewerteten den Schweregrad als leicht, mittelschwer, schwer oder lebensbedrohlich.</p> <p>Die HCV-RNA-Konzentration im Serum wurde während der Behandlung in den Wochen 4, 12, 24 und 48 (nur für Gruppen 48-LD und 48-SD) und nach einem 12- und 24-wöchigen Follow-up mittels eines qualitativen Polymerase-Kettenreaktion-Assays (Cobas AmpliCor HCV Test, Version 2.0; Nachweisgrenze 100 Kopien/ml [50 IU/ml]) in einem zentralen Labor (UCTi, Farmingdale, New York, USA oder London, Großbritannien, und ICON Laboratories, Farmingdale, New York, USA) bestimmt. Patienten in den Gruppen 48-LD und 48-SD mit nachweisbarer HCV-RNA und erhöhtem Alaninaminotransferase-Spiegel zu Woche 24 wurden als Nonresponder eingestuft und beendeten die Behandlung. In den Wochen 1, 2, 4, 6, 8 und 12 sowie danach in 6-wöchigen Abständen waren Klinikbesuche vorgesehen, um bei den Patienten UE auszuwerten und Labortests durchzuführen.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Auf Grundlage von Studien mit IFNa-2b und Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis gingen die Prüfer davon aus, dass

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>das anhaltende virologische Ansprechen nach einer 24-wöchigen Behandlung mit PEG-IFNa-2a plus Ribavirin, 1.000 bzw. 1.200 mg/Tag, 70% betragen würde bei Patienten mit Nicht-HCV-Genotyp 1, unabhängig vom Virustiter, 40% bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 und niedrigem Virustiter (<math>\leq 2 \times 10^6</math> Kopien/ml) und 10% bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 und hohem Virustiter. In diesen Subgruppen wurde bei der anhaltenden virologischen SVR-Rate eine Verbesserung von 10% auf 12% gefordert, um eine Verlängerung der Behandlung auf 48 Wochen zu rechtfertigen.</p> <p>Die Studie hatte eine Power von 80%, um zwischen den 24- und 48-Wochen-Behandlungsgruppen eine Verbesserung des anhaltenden virologischen Ansprechens von 70% auf 80% bei Patienten mit einem anderen HCV-Genotyp als Genotyp 1, von 40% auf 52% bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 und niedriger Viruslast und von 10% auf 30% bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 und hoher Viruslast zu erkennen.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angabe
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte zentralisiert, in Blöcken und nach geografischen Regionen stratifiziert. In jeder Region wurden die Patienten nach HCV-Genotyp (Genotyp 1 vs. Nicht-Genotyp 1) und Viruslast ( $\leq 2 \times 10^6$ Kopien/ml vs. $> 2 \times 10^6$ Kopien/ml) stratifiziert. Innerhalb jedes Stratum wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip 1 der 4 Behandlungsgruppen zugeordnet.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierungsnummern wurden nacheinander in der Reihenfolge, in der die Patienten aufgenommen wurden, zugeordnet.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die computergenerierte Randomisierungsliste wurde von Applied Logic Associates, Houston, Texas, USA, vorbereitet und verwaltet.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	a) ja

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	b) ja c) ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Prüfärzte und Patienten waren im Hinblick auf die Ribavirin-Dosis während der gesamten Studie und bezüglich der Behandlungsdauer bis Woche 24 verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurde eine entsprechende Placebo-Tablette, die mit den Ribavirin -Tabletten identisch war und in identische Flaschen abgefüllt wurde, mittels eines zentralen Verteilungsverfahrens zur Verfügung gestellt. Alle Patienten erhielten die gleiche Anzahl von Tabletten pro Tag (Ribavirin oder Placebo).
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Zum Vergleich der Behandlungsdauer wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet, stratifiziert nach einer Kombination aus geographischer Region, HCV-Genotyp (1 und nicht 1), HCV-RNA-Spiegel zu Studienbeginn (<math>\leq 2 \times 10^6</math> und <math>&gt; 2 \times 10^6</math> Kopien/ml) und Ribavirin-Dosis (800 und 1.000 oder 1.200 mg/Tag). Zum Vergleich der Ribavirin-Dosis wurde dieser Test nach einer Kombination von Region, HCV-Genotyp, Viruslast und Behandlungsdauer stratifiziert verwendet.</p> <p>Mit dem Breslow-Day-Test wurde die Homogenität der Odds Ratios über die Strata bewertet, die durch die Kombination von geographischer Region, HCV-Genotyp, Viruslast und Ribavirin-Dosis gebildet wurden. Aufgrund der großen Anzahl der Strata (64 Strata für die Vergleiche der Behandlungsdauer) könnte die fehlende Heterogenität in den Strata (fehlende Interaktion der Behandlungsgruppen nach Strata) zu einer unzureichenden statistischen Aussagekraft führen. Aus diesem Grund wurde ein alternativer, von Breslow und Day vorgeschlagener Test auf Homogenität eingesetzt. Mit diesem Test werden die Strata in Gruppen eingeteilt, so dass die Odds Ratios innerhalb der Gruppen homogen sind, aber nicht zwischen ihnen. Die resultierende Statistik ist ein Chi-Quadrat mit Freiheitsgraden gleich der Anzahl der Gruppen minus 1 unter der Homogenitätshypothese; sie hat eine verbesserte Fähigkeit zum Erfassen einer Heterogenität zwischen Gruppen, wenn die Anzahl der Gruppen viel kleiner ist als die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Anzahl der Strata.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden mehrere logistische Regressionsmodelle durchgeführt, um den Effekt der Interventionsvariablen (Behandlungsdauer und Ribavirin-Dosis) und verschiedener Vorbehandlungsfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit, ein anhaltendes virologisches Ansprechen zu erreichen, weiter zu erforschen. Folgende Kovariaten wurden berücksichtigt: Alter, Gewicht, Alaninaminotransferase-Quotient vor der Behandlung, HCV-RNA-Spiegel vor der Behandlung, Geschlecht, Ethnizität, HCV-Genotyp und Fibrose-Stadium. In dem Modell wurden neun Interaktionsterme mit der Dauer getestet.
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 24-LD: 214; 24-SD: 288; 48-LD: 365; 48-SD: 444 b) 24-LD: 207; 24-SD: 280; 48-LD: 361; 48-SD: 436 c) 24-LD: 207; 24-SD: 280; 48-LD: 361; 48-SD: 436
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme in die Studie begann im November 1999 und die Studie endete im Januar 2002.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

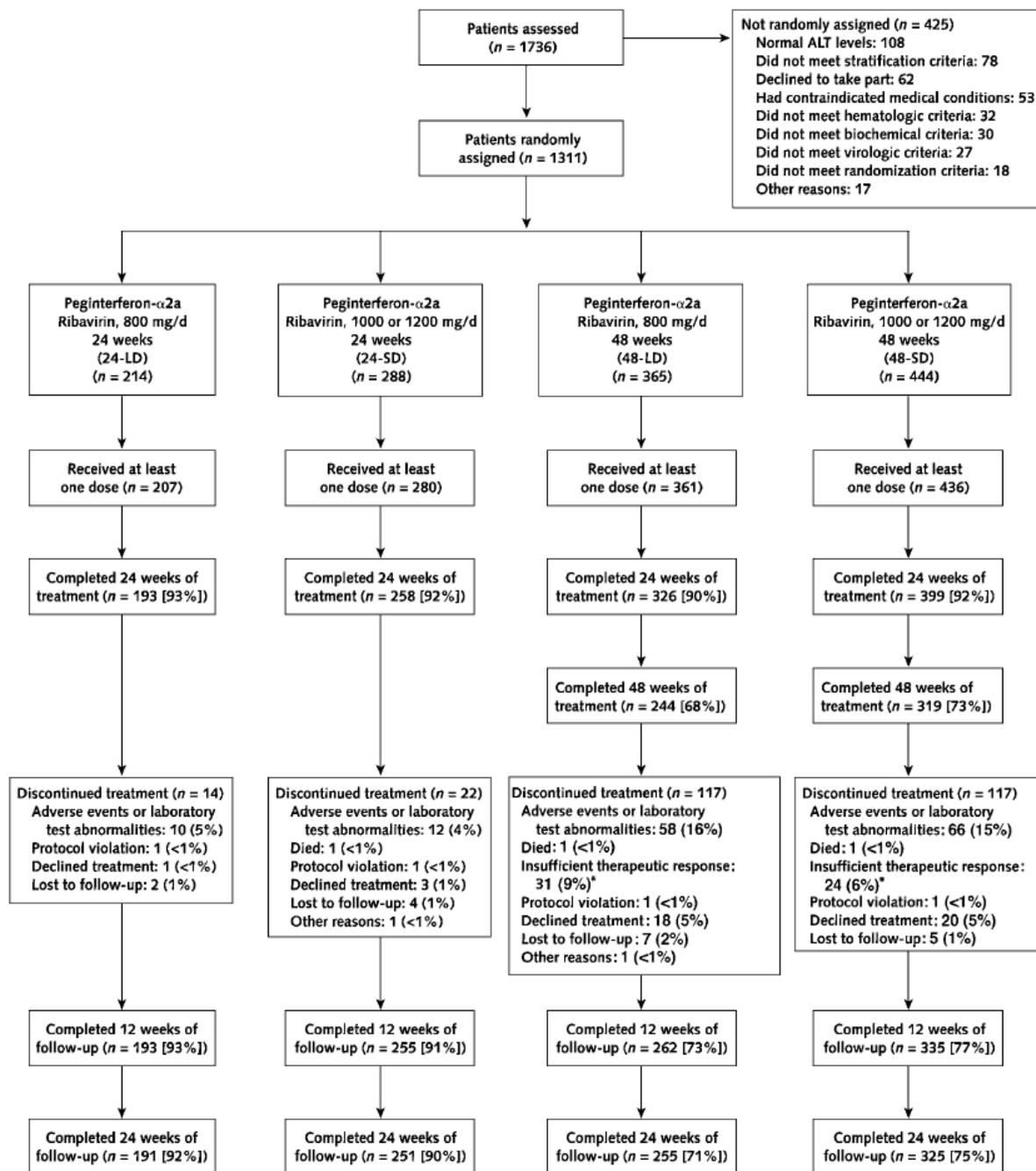


Abbildung 47: Patientenfluss der Studie Hadziyannis 2004

Tabelle 4-268 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hezode 2009

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils verschiedener Regimes, in denen Telaprevir mit pegyliertes Interferon alfa (PEG-IFNa) -2a, mit oder ohne Ribavirin, kombiniert wurde, im Vergleich zu mit PEG-IFNa-2a und Ribavirin allein bei zuvor unbehandelten Patienten, die mit HCV-Genotyp 1 infiziert waren.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase IIb, randomisiert, teilweise doppelblind, placebo-kontrolliert, Verhältnis: 1:1:1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine vorherige Behandlung der HCV-Infektion</li> <li>- 18 bis 65 Jahre alt</li> <li>- Chronische HCV-Infektion des Genotyps 1 mit nachweisbarer HCV-RNA im Plasma</li> <li>- kein histologischer Nachweis von Leberzirrhose innerhalb von 2 Jahren vor Studientag 1.</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	28 Zentren in Frankreich, Deutschland, Großbritannien und Österreich
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	T12PR24-Gruppe, die über 12 Wochen Telaprevir (VX-950, Vertex Pharmaceuticals), PEG-IFNa-2a (Pegasys, Roche) und Ribavirin (Copegus, Roche) erhielt, gefolgt von PEG-IFNa-2a und Ribavirin über weitere 12 Wochen; T12PR12 Gruppe, die über 12 Wochen Telaprevir, PEG-IFNa-2a und Ribavirin erhielt; T12P12 Gruppe, die über 12 Wochen Telaprevir und PEG-IFNa-2a erhielt und kein Ribavirin; PR48-(Kontroll-)Gruppe, die über 12 Wochen Placebo, PEG-IFNa-2a und Ribavirin erhielt, gefolgt von PEG-IFNa2a und Ribavirin über weitere 36 Wochen;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Telaprevir wurde an Studientag 1 als Einzeldosis von 1.250 mg gegeben, gefolgt von einer Dosis von 750 mg alle 8 Stunden; PEG-IFNa-2a wurde subkutan in einer Dosierung von 180 µg pro Woche gegeben; Ribavirin wurde oral in einer Dosierung von 1.000 mg pro Tag (bei einem Körpergewicht <75 kg) bzw. 1.200 mg pro Tag (bei einem Körpergewicht ≥75 kg) gegeben.
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Anteil der Patienten, die ein anhaltendes virologisches Ansprechen erreichten: ein HCV-RNA-Spiegel, der 24 Wochen nach dem Abschluss der Studienbehandlung nicht nachweisbar war (&lt;10 IU pro Milliliter).</p> <p>Primäre Analyse: Vergleich der PR48-Gruppe mit der T12PR12-Gruppe und der T12P12-Gruppe (die kein Ribavirin erhielt) in Kombination</p> <p>Sekundäre Analyse: Vergleich jeder der drei Telaprevir-basierten Gruppen mit der PR48-Gruppe</p> <p>Keine ausdrückliche Erwähnung sekundärer Endpunkte. Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Virologisches Ansprechen während des Behandlungszeitraums</li> <li>- Breakthrough während der Therapie</li> <li>- Relapse</li> <li>- Unabhängige Prädiktoren für anhaltendes virologisches Ansprechen</li> <li>- Sicherheitsbewertungen, darunter körperliche Untersuchungen, Erfassung UE sowie serumchemische und hämatologische Auswertungen bei allen Besuchsterminen und Elektrokardiographie am Anfang und Ende des Behandlungszeitraums</li> </ul> <p>HCV-RNA-Bewertungen wurden beim Screeningtermin, an den Tagen 1, 4 und 8 sowie in den Wochen 2, 3, 4, 6, 8, 10 und 12 durchgeführt; zusätzliche Bewertungen erfolgten bei den T12PR24- und PR48-Gruppen in den Wochen 16, 20 und 24 sowie bei der PR48-Gruppe in den Wochen 28, 36 und 48. Alle Patienten hatten 2 Wochen nach Abschluss der Studienbehandlung einen Follow-up-Termin. Bei den Patienten in den drei Telaprevir-basierten Gruppen, die die gesamte Behandlung abgeschlossen hatten (mit Ende in Woche 12 bzw. Woche 24), wurden die HCV-RNA-Spiegel auch 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 und 48 Wochen nach Abschluss</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Studienbehandlung gemessen.</p> <p>Virus-Bewertungen mit: COBAS TaqMan HCV Assay, Version 1.0 (Roche Molecular Systems), mit einer unteren Grenze der Quantifizierbarkeit von 30 IU pro Milliliter und einer unteren Nachweisgrenze von 10 IU pro Milliliter.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Das ursprüngliche Protokoll wurde im Januar 2007 geändert, um spezifische Auswertungen für Rash der Grade 3 oder 4, einschließlich pharmakokinetische Analyse und HLA-Typisierung von Blutproben, hinzuzufügen.</p> <p>Nach der dritten Zwischenanalyse wurde deutlich, dass die T12P12-Gruppe während des Behandlungszeitraums kein Ansprechen erreichte, das dem Ansprechen der T12PR12-Gruppe entsprach, und der statistische Analyseplan wurde vom Sponsor dahingehend überarbeitet, dass die ursprünglich geplante primäre Analyse entfernt wurde. Die ursprüngliche sekundäre Analyse, ein Vergleich des anhaltenden virologischen Ansprechens in jeder der drei Telaprevir-basierten Gruppen mit dem Ansprechen in der PR48-Gruppe, wurde zur primären Analyse.</p> <p>Die Ergebnisse der vierten Zwischenanalyse (durchgeführt, nachdem alle Patienten das Ende des Behandlungszeitraums erreicht hatten und Daten zum anhaltenden virologischen Ansprechen für die T12PR24-Gruppe vorlagen) und der fünften Zwischenanalyse (durchgeführt, als die PR48-Gruppe noch im Follow-up war, aber Daten zum Ansprechen nach der Behandlung für die drei Telaprevir-Gruppen vorlagen) wurden den Prüfarzten zur Verfügung gestellt und bei wissenschaftlichen Tagungen vorgestellt. Da nicht klar ist, wie die Interpretation der Analysen bezüglich dieser ungeplanten Änderungen und mehrfachen Untersuchungen der Daten anzupassen ist, werden die Ergebnisse wie ursprünglich geplant berichtet.</p>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Unter der Annahme von Raten eines anhaltenden virologischen Ansprechens von 50% in der PR48-Gruppe und 70% in den kombinierten T12PR12- und T12P12-Gruppen wurde berechnet, dass die Studie bei 80 Patienten, die in der PR48-Gruppe ausgewertet werden können, und 160 Patienten, die in den kombinierten Gruppen ausgewertet werden können, eine statistische</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Power von mindestens 80% hätte, um einen signifikanten Unterschied zu zeigen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden fünf geplanten Zwischenanalysen vom Sponsor, Vertex Pharmaceuticals, durchgeführt, um die Sicherheit zu überwachen und die antivirale Wirksamkeit während des Behandlungszeitraums zu bewerten. Jeder Zwischenanalyse umfasste deskriptive Analysen der Sicherheitsdaten (UE und Labordaten) und HCV-RNA-Ergebnisse. Es gab keine Stoppregeln oder a-priori-Pläne für Änderungen an der Studiendurchführung auf Grundlage der Zwischenanalysen. Die Behandlungszuordnungen wurden zu Woche 10 bei allen Patienten entblindet; es gab kein „Data and Safety Monitoring Board“.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angabe
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung in 4er Blöcken; Stratifizierung auf Basis der selbst angegebenen Rasse oder ethnischen Gruppe (schwarz oder andere) sowie des Baseline-Gewichts (>75 kg vs. ≤75 kg)
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	zentrales telefonbasiertes System
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo entspricht den aktiven Tabletten
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Analyse: Die Analyse umfasste alle Patienten, die randomisiert worden waren und mindestens eine Dosis einer der Studienmedikationen erhalten hatten.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Vergleiche zwischen den Gruppen wurden mithilfe des exakten Fisher-Tests durchgeführt. Alle angegebenen P-Werte sind zweiseitig und waren nicht für mehrfache Testung angepasst.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Eine vorgegebene multivariate Analyse zur Bewertung der mögliche Beziehung zwischen einem anhaltenden virologischen Ansprechen und Baseline-Variablen (Alter, Gewicht und Body-Mass-Index und Baseline-HCV-RNA-Spiegel) wurde mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells durchgeführt, mit einem anhaltenden virologischen Ansprechen als abhängiger Variable. Die folgenden Faktoren wurden post hoc hinzugefügt und auch in dem Modell untersucht: Geschlecht, Subtyp von HCV-Genotyp 1 (1a vs. 1b) sowie die Spiegel von Alaninaminotransferase und Nüchtern glukose bei Studienbeginn. Variablen, die im anfänglichen logistischen Regressionsmodell eine schwache Assoziation ( $P > 0,20$ ) mit einem anhaltenden virologischen Ansprechen hatten, wurden aus dem endgültigen Modell ausgeschlossen.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) T12PR12: 84, T12PR24: 83, T12P12: 82, PR48: 85 b) T12PR12: 82, T12PR24: 81, T12P12: 78, PR48: 82 c) T12PR12: 82, T12PR24: 81, T12P12: 78, PR48: 82
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Folgende Gründe führten zum Ausschluss der 54 Patienten: 29 erfüllten nicht die Eignungskriterien (zwei waren nicht zwischen 18 und 65 Jahren alt, zwei hatten Begleiterkrankungen, 6 hatten Leberzirrhose oder einen anderen Leberbefund bei der Biopsie, 8 hatten einen anderen HCV-Genotyp als 1 und 11 erfüllten andere Kriterien nicht), 10 Patienten zogen die Einwilligung nach Beginn des Screeningverfahrens zurück, und 15 wurden ausgeschlossen bzw. das Screening scheiterte aus unbekanntem Gründen. Zwei Patienten wurden fälschlicherweise zweimal randomisiert (und ihnen wurden somit zwei Randomisierungsnummern zugewiesen). Von den 334 Patienten (tatsächlich 332), die

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		randomisiert wurden, erhielten 11 (tatsächlich 9) keinerlei Studienmedikation: 5 Patienten zogen die Einwilligung zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung (5 bis 7 Tage vor dem Beginn der Dosisgabe) und Tag 1 zurück; 2 wurden von den Prüfarzten zurückgezogen (1 im Ermessen des Prüfarztes und 1 wegen Nichteinhaltung der Studienanforderungen), 1 war „Lost to Follow-up“ und 1 hatte Zirrhose, wurde aber randomisiert und dann zurückgezogen. Die im Protokoll definierte Stoppregel (die besagt, dass die Patienten in Woche 12 der Behandlung einen Rückgang des HCV-RNA-Spiegels von 2 log <sub>10</sub> -Einheiten gegenüber dem Baseline-Spiegel und einen nicht nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel zu Woche 24 der Behandlung gehabt haben müssen, um weiter die Studienmedikation zu erhalten) war nur auf die PR48-Gruppe anwendbar.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	2. August 2006 – 17. Januar 2007 Alle Patienten hatten 2 Wochen nach Abschluss der Studienbehandlung einen Follow-up-Termin. Bei den Patienten in den drei Telaprevir-basierte Gruppen, die die gesamte Behandlung abgeschlossen hatten (mit Ende in Woche 12 bzw. Woche 24), wurden die HCV-RNA-Spiegel auch 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 und 48 Wochen nach Abschluss der Studienbehandlung gemessen.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

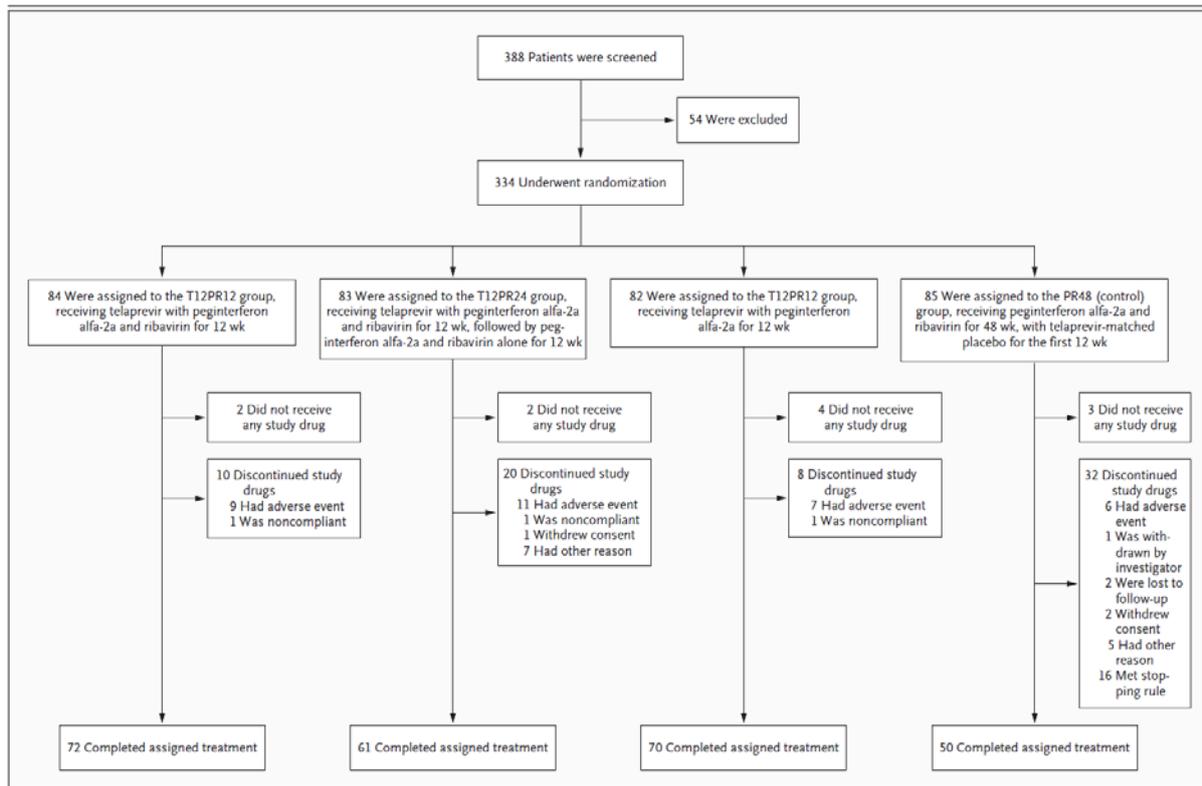


Abbildung 48: Patientenfluss der Studie Hezode 2009

Tabelle 4-269 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Jacobson 2007

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von pegyliertem Interferon (PEG-IFN) alfa-2b und einer Einheitsdosis oder gewichtsbasierten Dosis von Ribavirin (RBV) bei Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	prospektive, multizentrische, offene, von Forschern initiierte, Community-basierte und wissenschaftsbasierte Studie, Zuweisungsverhältnis 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Ursprünglich sollten alle Patienten 48 Wochen lang behandelt werden. Kurz nach Beginn der Studie wurde das Protokoll geändert, um Patienten mit HCV-Genotyp G2/3 eine zufällige Zuweisung zu einer 24- oder 48-wöchigen Therapie anzubieten. Um eine ausreichende Anzahl von G2/3-Patienten zu sicherzustellen, wurde die Aufnahme dieser Patienten in die Studie um 14 Monate verlängert, nachdem die Zentren angewiesen worden waren, die G1-Aufnahme zu beenden; dies führte zu einem höheren Anteil der G2/3-Patienten als in der allgemeinen Bevölkerung. In einer Protokolländerung wurde die Anzahl der gescreenten und aufgenommenen Patienten in 5.000 bzw. 4.000 geändert, um eine angemessene zufällige Verteilung der G2/3-Patienten auf die 24- bzw. 48-wöchige Behandlung zu gewährleisten. Die zufällige Zuteilung der G2/3-Patienten erfolgte zunächst im Verhältnis 4:3, um die Anzahl der Patienten auszugleichen, die zum Zeitpunkt der Änderung den 24-wöchigen Zeitraum bereits durchlaufen hatten, und wurde in der Folge aus dem gleichen Grund auf 3:1 geändert.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zuvor unbehandelt</li> <li>- Chronische Hepatitis C</li> <li>- 18 bis 70 Jahre alt</li> <li>- Körpergewicht unter 125 kg</li> <li>- Mit nachweisbarer Serum-HCV-RNA, mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) oder branched-DNA-Assay bestimmt</li> <li>- Dokumentierte Erhöhung des Alaninaminotransferase-Spiegels</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>innerhalb der 6 Monate vor Eintritt in die Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leberbiopsie, die mit chronischer Hepatitis C im Einklang steht (vom lokalen Pathologen ausgewertet), in den 36 Monaten vor Eintritt</li> <li>- Kompensierte Lebererkrankung; und <math>\alpha</math>-Fetoprotein-Spiegel <math>\leq 100</math> ng/ml im Jahr vor Eintritt</li> </ul> <p>Hauptausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Positives Testergebnis für Hepatitis-B-Oberflächenantigen oder Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	236 Zentren in den Vereinigten Staaten
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>RBV-Gruppe mit gewichtsbasierter Dosierung (weight-based dose; WBD): PEG-IFNa-2b 1,5 <math>\mu</math>g/kg/Woche plus täglich RBV (subkutan bzw. oral verabreicht) als WBD von 800 mg für Patienten mit einem Gewicht &lt;65 kg; 1.000 mg für Patienten mit einem Gewicht von 65 bis 85 kg; 1.200 mg für Patienten mit einem Gewicht &gt;85 bis 105 kg; und 1.400 mg für Patienten mit einem Gewicht &gt;105 kg, aber &lt;125 kg</p> <p>RBV-Gruppe mit Einheitsdosis (flat dose; FD): PEG-IFNa-2b 1,5 <math>\mu</math>g/kg/Woche plus täglich RBV (subkutan bzw. oral verabreicht) als FD von 800 mg/Tag</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war SVR: nicht nachweisbare Serum-HCV-RNA 24 Wochen nach der Behandlung. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde auf Patienten mit einem Gewicht <math>\geq 65</math> kg beschränkt, da alle Patienten mit einem Gewicht &lt;65 kg 800 mg/Tag RBV erhielten, ungeachtet der Gruppenzugehörigkeit. Die HCV-RNA wurde in den Wochen 24 und 48 der Behandlung und 24 Wochen nach der Behandlung gemessen.</p> <p>Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war der Unterschied bei den SVR-Raten für G2/3-Patienten, die 24 bzw. 48 Wochen behandelt wurden.</p> <p>Die Sicherheit wurde mittels klinischer Bewertungen und Laboruntersuchungen überwacht; UE wurden erfasst.</p> <p>Neben den SVR-Raten wurden während der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie auch andere Bewertungen vorgenommen. Es wurden Relapseraten für jede Behandlungsgruppe berechnet auf Grundlage der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA am Ende der Behandlung und für das 24-wöchige Follow-up verfügbaren HCV-RNA-PCR-Ergebnisse; dazu wurde der Prozentsatz der Patienten berechnet, die beim Follow-up HCV-RNA-positiv waren. Um den Erythropoietin-Einsatz zu beurteilen, wurden die Prüfarzte aufgefordert, ein Formular zum Gebrauch von Erythropoietin während der Studie auszufüllen und zurückzuschicken. Zeitpunkt oder Dauer des Einsatzes mussten die Prüfarzte nicht aufzeichnen. Die Compliance wurde anhand der Start- und Stoppzeitpunkte der Medikamente laut Angaben der Prüfarzte gemessen.
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Da das Protokoll kurz nach Beginn der Studie geändert wurde, um G2/3-Patienten eine zufällige Zuweisung zu einer 24- oder 48-wöchigen Therapie anzubieten, wurde der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt (Unterschied bei den SVR-Raten für G2/3-Patienten, die 24 bzw. 48 Wochen behandelt wurden) hinzugefügt. Die Begründung dieser Änderung wurde nicht angegeben.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Mit je 2.000 Patienten in den WBD- und FD-Gruppen hatte die Studie eine Power von 80%, um einen 5,5%-igen Unterschied bei der SVR-Rate zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu erkennen. Mit mehr als 4.000 randomisierten Patienten hatte die Studie eine ausreichende Power, um genug G2/3-Patienten zu haben, um die Nichtunterlegenheit (mit einem Nichtunterlegenheitsbereich von 7%) der 24-wöchigen Behandlung gegenüber der 48-wöchigen Behandlung bei diesen Patienten zu etablieren. Die Studie wurde nicht konzipiert bzw. hatte nicht die entsprechende Power, um einen Unterschied bei den SVR-Raten zwischen den WBD- und FD-Gruppen unter G2/3-Patienten zu demonstrieren.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angabe
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung,	Es wurde eine zentrale Randomisierung mit

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Stratifizierung)	einer Blockgröße von 10 eingesetzt. Die Gruppen wurden nach HCV-Genotyp (G2/3 gegenüber G1, G4, G5 oder G6) und nach Fibrose-Score (METAVIR-Score F0-F2 gegenüber F3-F4) stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Behandlungsfolge wurde geheim gehalten, bis die Behandlung zugewiesen wurde.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Computergenerierte Randomisierungs-codes wurden von einem zentralen Statistiker (Schering-Plough Research Institute [SPRI]) erzeugt und vom Datenbankmanager eines Drittanbieters (Therapeias Health Management Inc., Claremont, CA) zugewiesen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) keine Angabe b) keine Angabe c) keine Angabe
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Anzahl und Anteil der SVR-Werte wurden – zusammen mit entsprechenden approximativen 95%-Konfidenzintervallen (KI) – für jede der beiden Gruppen zusammengefasst. Zum Vergleich der beiden Gruppen wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das Effekte umfasste, die auf die Behandlung und Baseline-Stratifizierungsfaktoren (F0/1/2 gegenüber F3/4 und G2/3 gegenüber G1, G4, G5, G6) zurückzuführen waren. Ebenfalls berechnet wurde ein 95%-KI für den Unterschied der SVRs zwischen den beiden Behandlungsgruppen (angepasst an die Baseline-Stratifizierungsfaktoren).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde verwendet, um die SVRs in einigen Subgruppen zu vergleichen. Drei Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt: 1. Alle Patienten: einschließlich derjenigen mit einem Gewicht <65 kg

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. geschätztes SVR: soll Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA am Ende der Behandlung berücksichtigen, bei denen Follow-up-Daten fehlten und die in der primären Analyse als Nonresponder eingestuft wurden (um die geschätzte SVR-Rate zu bestimmen, wurden auf Basis der Raten von Patienten mit verfügbaren Daten die Relapseraten für diejenigen abgeleitet, die „Lost to Follow-up“ waren.)</p> <p>3. „Completer“: Patienten, die den zugewiesenen Therapiezyklus abgeschlossen hatten (unabhängig davon, ob eine Dosisreduktion für PEG-IFNa-2b, RBV oder beides vorgenommen wurde) und für die am Ende der Behandlung Daten verfügbar waren. Die relative Wirksamkeit der 24- gegenüber der 48-wöchigen Behandlung für G2/3 Patienten wurde mittels des 95%-KI bewertet, angepasst an die Behandlungsgruppe und Baseline-Stratifizierungsfaktoren. Das zweiseitige 95%-KI für den Unterschied der SVR zwischen den beiden Zeiträumen wurde mit der normalen Approximation der Binomialverteilung und Controlling in Bezug auf WBD/FD-Behandlungsgruppe, Genotyp (G2 vs. G3) und An-/Abwesenheit von Fibrose/Zirrhose berechnet. Die Therapie von 24 Wochen wurde für nichtunterlegen gegenüber 48 Wochen erklärt, wenn das angepasste 95%-KI für den Unterschied der SVR-Raten zwischen den beiden Gruppen 7% ausschloss.</p>
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	<p>d) 5.027 (beide Gruppen) e) 5.027 (beide Gruppen) a) WBD-RBV-Gruppe: 2.469 48 Wochen (alle Genotypen): 2.144 24 Wochen (nur Genotyp 2 und 3): 32</p> <p>FD-RBV-Gruppe: 2.444 48 Wochen (alle Genotypen): 2.111 24 Wochen (nur Genotyp 2 und 3): 333</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Patienten wurden zwischen Januar 2000 und März 2003 in die Studie aufgenommen und 48 Wochen lang behandelt (Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion, 4, 5 oder 6) bzw. 24 oder 48 Wochen lang (Patienten mit Genotyp 2/3). Alle Patienten wurden nach der Behandlung über 24 Wochen beobachtet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe

a: nach CONSORT 2010.

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

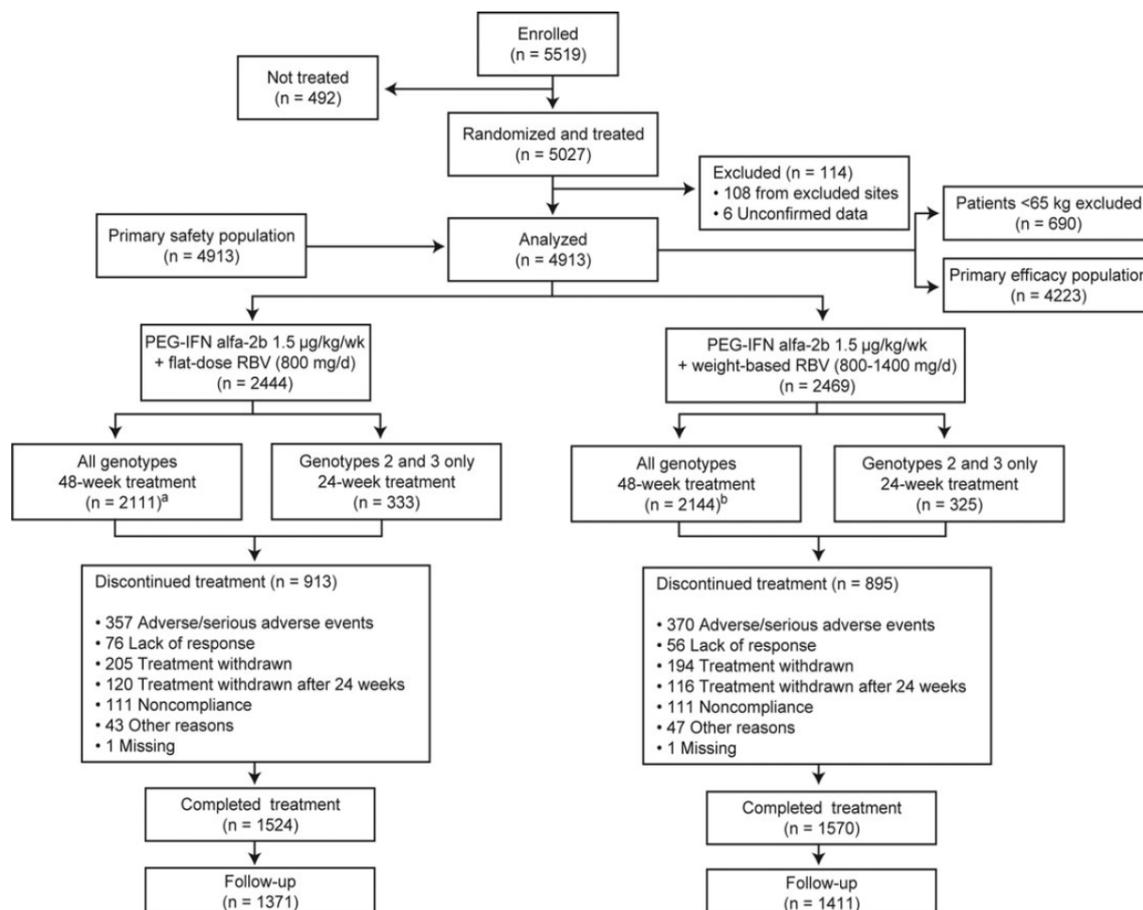


Abbildung 49: Patientenfluss der Studie Jacobson 2007

Tabelle 4-270 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kumada 2012

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFN $\alpha$ ) -2b und Ribavirin (RBV) bei Patienten mit chronischer Hepatitis C.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	prospektiv, kontrolliert, randomisiert, Verhältnis: 2:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnose einer chronischen Hepatitis C und keine frühere antivirale Therapie</li> <li>- Mit HCV-1 infiziert, bestätigt mittels Sequenzanalyse in der NS5B-Region</li> <li>- Hatte HCV-RNA-Spiegel P5,0 log<sub>10</sub> IU/ml, bestimmt mit COBAS TaqMan HCV Test (Roche Diagnostics KK Tokyo, Japan)</li> <li>- Japaner/in</li> <li>- Alter von 20 bis 65 Jahren bei Eintritt in die Studie</li> <li>- Körpergewicht zwischen &gt;40 und ≤120 kg</li> <li>- Nicht schwanger und in der Lage zur Empfängnisverhütung bis 24 Wochen nach der Behandlung</li> <li>- Zustimmung zur Aufnahme ins Krankenhaus für 15 Tage seit Beginn der Behandlung</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dekompensierte Leberzirrhose</li> <li>- Hepatitis-B-Oberflächenantigen</li> <li>- Leberzellkarzinom oder andere Krebserkrankung oder eine solche in der Anamnese</li> <li>- Autoimmun-Hepatitis, alkoholbedingte Lebererkrankung, Hämochromatose oder chronische Lebererkrankung, mit Ausnahme von chronischer Hepatitis C</li> <li>- Depression oder Schizophrenie oder eine solche in der Anamnese oder</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Suizidversuch in der Anamnese</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chronische Nierenerkrankung oder Kreatinin-Clearance von 650 ml/min bei Baseline</li> <li>- Hämoglobin &lt;12 g/dl</li> <li>- Neutrophilenzahl &lt;1.500/mm<sup>3</sup> oder Thrombozyten &lt;100.000/mm<sup>3</sup> bei Baseline</li> <li>- Bestehende Schwangerschaft oder von einem der Partner geplante Schwangerschaft während der Studiendauer.</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	41 Einrichtungen in Japan
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Triple-Therapie mit Telaprevir, PEG-IFN und RBV über 12 Wochen, gefolgt von PEG-IFN und RBV über weitere 12 Wochen (Gruppe A: T12PR24); oder Standardtherapie mit PEG-IFN und RBV über 48 Wochen (Gruppe B: PR48).</p> <p>Telaprevir (MP-424, Mitsubishi Tanabe Pharma, Osaka, Japan) 750 mg wurde dreimal täglich in 8-Stunden-Abständen (q8h) nach den Mahlzeiten verabreicht. PEG-IFN-2b (PegIntron<sup>®</sup>, MSD, Tokyo, Japan) wurde einmal wöchentlich subkutan in einer mittleren Dosis von 1,5 µg/kg injiziert (Bereich: 1,250 – 1,739 µg/kg). Ribavirin (Rebetol<sup>®</sup>, MSD, Tokyo, Japan) 200–600 mg wurde nach dem Frühstück und Abendessen verabreicht. Die Tagesdosis von RBV wurde an das Körpergewicht angepasst: 600 mg für ≤60 kg; 800 mg für &gt;60 kg ~ ≤80 kg und 1.000 mg für &gt;80 kg. Die RBV-Dosis wurde um 200 mg bei Patienten verringert, die 600 oder 800 mg erhielten (bzw. um 400 mg bei denen, die 1.000 mg erhielten), wenn Hämoglobin auf &lt;12 g/dl sank und um weitere 200 mg, wenn es auf &lt;10 g/dl sank. Zusätzlich wurde RBV um 200 mg reduziert bei Patienten mit Hämoglobin &lt;13 g/dl bei Basislinie oder bei solchen, bei denen es innerhalb einer Woche um 1 g/dl und auf unter 13 g/dl sank. Dosisanpassungen von RBV in der Gruppe B wurden gemäß der Standardtherapie vorgenommen. Die PEG-IFN-Dosis wurde auf die Hälfte reduziert, wenn die Leukozytenzahl auf &lt;1.500/mm<sup>3</sup>, die Neutrophilenzahl auf &lt;750/mm<sup>3</sup> oder die Thrombozytenzahl auf &lt;8 x 10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup> sank; PEG -IFN wurde abgesetzt, wenn sie auf</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<1.000/mm <sup>3</sup> , 500/mm <sup>3</sup> bzw. 5 x 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> sanken. Die Triple-Therapie wurde unterbrochen oder abgebrochen, wenn Hämoglobin auf <8,5 g/dl sank. Bei Patienten, deren Hämoglobin innerhalb von 2 Wochen nach der Unterbrechung auf ≥8,5 g/dl anstieg, wurde die Behandlung mit PEG-IFN und RBV 200 mg wieder aufgenommen. Die Reduzierung der Telaprevir-Dosis war nicht zulässig.
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p>Keine ausdrückliche Festlegung von primären oder sekundären Endpunkten</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verlust der HCV-RNA während der Behandlung</li> <li>- SVR</li> <li>- SVR nach Geschlecht, nach Alter, nach HCV-RNA, nach Absetzen der Studienmedikation</li> <li>- UE</li> <li>- Hämatologische Erkrankungen</li> <li>- Hauterkrankungen</li> </ul> <p>Nachdem die Behandlung abgeschlossen war oder abgebrochen wurde, wurden die Patienten P24 Wochen lang für die SVR-Beurteilung beobachtet. Die Patienten wurden regelmäßig in Bezug auf subjektive Symptome und objektive Zeichen sowie Blutbild beobachtet. Die HCV-RNA-Spiegel wurden an Tag -28, Tag 1 (vor Dosis), 2 und 3, zu Woche 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 und 24 (beide Gruppen) bestimmt sowie zu Woche 26, 28, 32, 36, 40 und 48 (Gruppe B) während des Behandlungszeitraums; im Follow-up-Zeitraum wurden sie in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, und 24 (beide Gruppen) bestimmt.</p> <p>Virus-Bewertungen mit: COBAS TaqMan HCV Test (Roche Diagnostics, Tokyo, Japan), der lineare Dynamikbereich dieses Tests betrug 1,2–7,8 log<sub>10</sub> IU/ml, und Proben ohne nachweisbare HCV-RNA wurden angegeben als: &lt;1,2 log<sub>10</sub> IU/ml (keine HCV-RNA nachweisbar)</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	keine Angabe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angabe
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung zum Ausgleich von Geschlecht und Alter
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	keine Angabe
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) keine Angabe b) keine Angabe c) keine Angabe
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	SVR wurde im Full-Analysis-Set ausgewertet. Der Unterschied beim SVR zwischen Gruppe A und B wurde mit dem 2-seitigen 95%-Konfidenzintervall (KI) berechnet, mit Anpassung an Alter und Geschlecht, und der p-Wert wurde mittels des Wald-Tests bewertet. Kontinuierliche Variablen zwischen den Gruppen wurden mittels des Mann-Whitney-Tests (U-Test) verglichen und kategoriale Variablen mittels des Fisher-Tests. Statistische Analysen erfolgten mit der Statistik-Software SAS Version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) und ein p-Wert <0,05 wurde als signifikant angesehen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nach Demografie (Alter, Geschlecht) stratifiziertes SVR und virologische Faktoren (HCV-RNA [ $\log_{10}$ IU/ml]) sowie Abbruch der Studienmedikation
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 126 vs. 63 (T12PR24 vs. PR48) b) keine Angabe c) 126 vs. 63 (T12PR24 vs. PR48)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Patientenfluss
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	November 2008 - August 2010 Nachdem die Behandlung abgeschlossen war oder abgebrochen wurde, wurden die Patienten P24 Wochen lang für die SVR-Beurteilung beobachtet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe

a: nach CONSORT 2010.

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

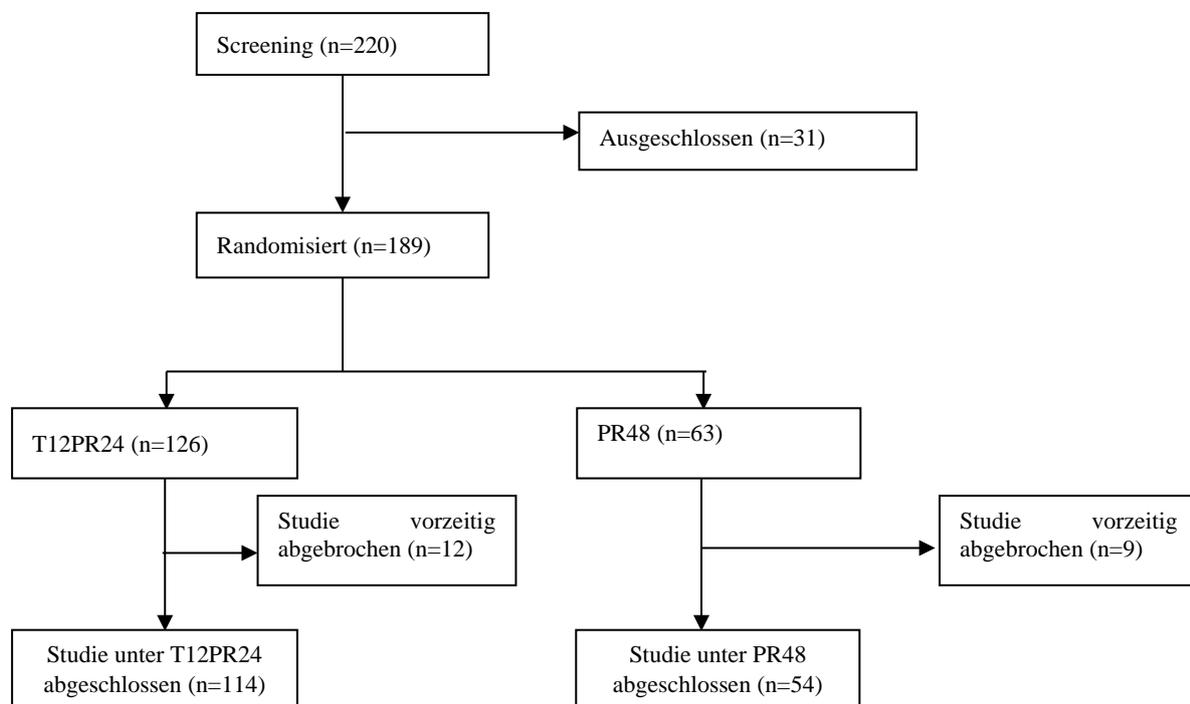


Abbildung 50: Patientenfluss der Studie Kumada 2012

Tabelle 4-271 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kwo 2010

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Hepatitis C-Studie SPRINT-1 (Serine Protease Inhibitor Therapy-1) war es, die Sicherheit und Wirksamkeit von Boceprevir zu belegen, wenn es zu pegyliertem Interferon (PEG-IFN) und Ribavirin hinzugefügt wurde.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, randomisierte Studie Für Teil 1 der Studie wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1:1:1 zufällig einer der fünf Behandlungsgruppen zugeteilt. Für Teil 2 wurden die Teilnehmer zufällig in einem Verhältnis von 1:4 der Gruppe mit der Standard-Ribavirin-Dosis oder der Gruppe mit der niedrigeren Ribavirin-Dosis zugeteilt.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	unbekannt
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zuvor unbehandelt</li> <li>- Erwachsene</li> <li>- Infektion mit Hepatitis C-Virus des Genotyps 1</li> <li>- Alter 18-60 Jahre</li> <li>- Leberbiopsie, die einer chronischen Hepatitis C-Virus-Infektion in den 5 Jahren vor Aufnahme in die Studie entspricht</li> <li>- Hämatologische und biochemische Mindestwerte, u. a. Hämoglobin von 130 g/l bei Männern und 120 g/l bei Frauen, Neutrophilenzahl <math>1,5 \times 10^9/l</math>, Thrombozytenzahl <math>100 \times 10^9/l</math> und Bilirubin, Albumin und Kreatinin in den normalen Grenzen</li> <li>- schriftliche Einwilligungserklärung</li> </ul> <u>Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eine der folgenden Erkrankungen ist in der Anamnese dokumentiert: dekompenzierte Leberzirrhose, HIV-Infektion, frühere Organtransplantation, andere Ursachen von Lebererkrankungen, bereits bestehende psychiatrische Erkrankungen, Anfallsleiden, Herz-Kreislaufkrankungen,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Hämoglobinopathien, Hämophilie, schlecht eingestellter Diabetes und Autoimmunerkrankungen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multinationale Studie an 67 Zentren in den USA, in Kanada und Europa.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Sieben Behandlungsgruppen, in zwei Teile gegliedert.</p> <p><u>Teil 1:</u></p> <p>Eine Kontrollgruppe: PR48=PEG-IFNa-2a 1,5 µg/kg plus Ribavirin 800–1.400 mg pro Tag über 48 Wochen;</p> <p>Zwei Gruppen mit Lead-in-Phase: PEG-IFNa-2a 1,5 µg/kg plus Ribavirin 800–1.400 mg pro Tag über 4 Wochen, gefolgt von PEG-IFNa-2a, Ribavirin und Boceprevir 800 mg dreimal täglich über 24 Wochen (PR4/PRB24 ) oder 48 Wochen (PR4/PRB48);</p> <p>Zwei Gruppen ohne Lead-in-Phase: PEG-IFNa-2a 1,5 µg/kg plus Ribavirin 800–1.400 mg pro Tag plus Boceprevir 800 mg dreimal täglich über 28 (PRB28) oder 48 Wochen (PRB48)</p> <p><u>Teil 2:</u></p> <p>PEG-IFNa-2a 1,5 µg/kg plus Ribavirin 800–1.400 mg pro Tag plus Boceprevir 800 mg dreimal täglich über 48 Wochen (PRB48);</p> <p>PEG-IFNa-2a 1,5 µg/kg plus Ribavirin 400–1.000 mg und Boceprevir 800 mg dreimal täglich über 48 Wochen (niedrig dosierte PRB48);</p>
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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war SVR, definiert als der Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Absetzen der Therapie (Roche Cobas TaqMan mit unterer Nachweisgrenze von 15 IU/ml).</p> <p>Keine ausdrückliche Erwähnung <u>sekundärer Endpunkte</u>. Die folgenden Variablen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rasches virologisches Ansprechen, definiert als Plasma-HCV-RNA, die zu Woche 4 nicht nachweisbar ist</li> <li>- Ansprechen (nicht nachweisbare HCV-RNA-Spiegel) in den Wochen 8, 12, 24, 48 der Behandlung und am Ende der Behandlung</li> <li>- Gesamt-SVR nach Geschlecht, Ethnizität, HCV-Genotyp, Leber-Histologie, Nüchternblutglukose, Baseline-HCV-RNA, Baseline-Thrombozytenzahl,</li> </ul>

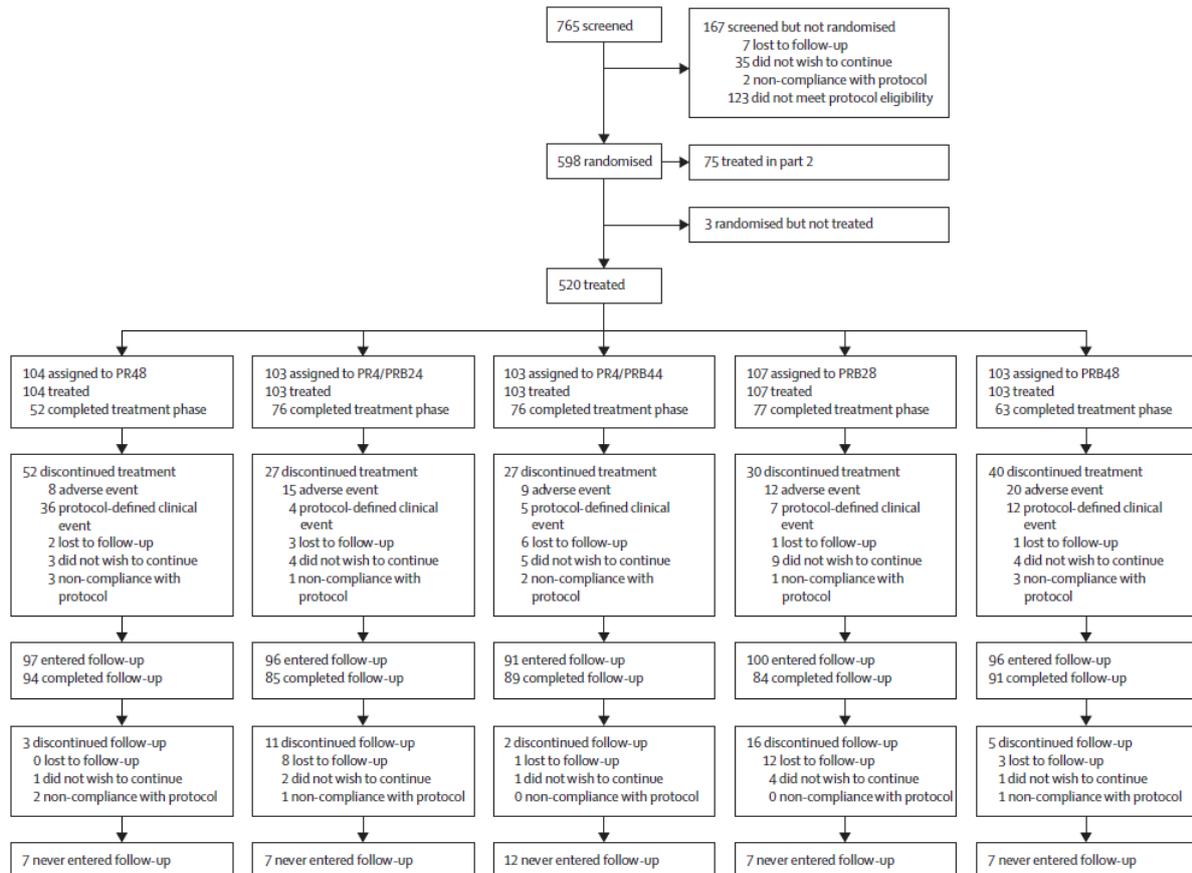
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nadir-Hämoglobin und Epoetin-alfa-Einsatz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Relapserate</li> <li>- Breakthrough</li> <li>- UE</li> <li>- hämatologische Parameter</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es waren vorab keine Analysen der Beziehungen zwischen SVR und HCV-Genotyp, Nüchtern glukose und Baseline-Thrombozytenzahl geplant. Keine Begründung angegeben.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Mit 80 Patienten in jeder Gruppe hatte die Studie eine Power von 80%, um einen 22%-igen Unterschied bei SVR zwischen der Kontrollgruppe und einer der vier Boceprevir-Gruppen zu erkennen ( $\alpha=0,05$ , zweiseitiger Test), unter Annahme einer SVR-Rate der Kontrolle von 50% (d. h. 72% vs. 50%).
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Biostatistik-Abteilung des Sponsors stellte einem externen zentralen Randomisierungszentrum einen computergenerierten Zufallscode zu Verfügung.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Für Teil 1 wurde die randomisierte Behandlungszuteilung nach Ethnizität (schwarz vs. nicht-schwarz, laut eigener Angabe) und Zirrhose-Status (Zirrhose vs. keine Zirrhose, auf Grundlage der Ergebnisse der örtlichen Pathologie) mit einem computergenerierten Zufallscode stratifiziert. Für Teil 2 wurden die Teilnehmer zufällig in einem Verhältnis von 1:4 der Gruppe mit der Standard-Ribavirin-Dosis oder der Gruppe mit der niedrigeren Ribavirin-Dosis zugeteilt, und es gab keine Stratifizierung.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	keine Angabe
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer	Sobald ein potenzieller Teilnehmer als für die Studie geeignet befunden wurde, rief das Zentrum das zentrale Randomisierungszentrum an, um eine

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Patientennummer und Behandlungszuteilung für den Teilnehmer zu erhalten.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Teilnehmer sowie die Personen, die die Interventionen verabreichten, die Ergebnisse beurteilten und die Daten analysierten, waren bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet.  Alle Tests zur Bestimmung der Konzentrationen von HCV-RNA für alle Teilnehmer während der gesamten Studie wurden in einer maskierten Weise von einem unabhängigen kommerziellen Labor vorgenommen, das keinen Zugang zu Behandlungszuteilungen der Teilnehmer hatte.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primäre statistische Analyse für den primären Endpunkt erfolgte mit dem $\chi^2$ -Test nach Cochran-Mantel-Haenszel, um die vier Boceprevir-Gruppen mit der Kontrolle zu vergleichen, mit Anpassung in Bezug auf die Baseline-Stratifizierungsfaktoren von Ethnizität (schwarz vs. nicht-schwarz) und Zirrhose-Status (ja vs. nein). Da es mehrere Behandlungsgruppen gab, war ein Step-down-Ansatz im statistischen Testverfahren für die Hypothese vorgegeben, um die Typ-1-Gesamtfehlerrate bei $\alpha=0,05$ zu halten. Zunächst wurde PR4/PRB44 bezüglich SVR mit der Kontrolle verglichen, und wenn dieser Test signifikant ( $p<0,05$ ) war, wurde PRB48 mit der Kontrolle verglichen. War dieser Vergleich ebenfalls signifikant, wurde PR4/PRB24 mit der Kontrolle verglichen, und wiederum bei Signifikanz wurde PRB28 mit der Kontrolle verglichen. Durch ein nicht signifikantes Ergebnis ( $p>0,05$ ) an einem beliebigen Punkt würde eine weitere Testung ausgeschlossen.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für jede Baseline-Gruppe (Geschlecht, Ethnizität, HCV-Genotyp, Leberhistologie, Nüchtern glukose, Baseline-HCV-RNA, Baseline-Thrombozytenzahl, Nadir-Hämoglobin und Epoetin-alfa-Einsatz) basierten die Odds Ratio und das 95%-KI für den Behandlungseffekt auf einem logistischen Regressionsmodell mit Anpassung in Bezug auf Stratifizierungsfaktoren (Ethnizität und Zirrhose-Status).

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 598 b) und c) <u>Teil 1:</u> Insgesamt 520 PR48: 104; PR4/PRB24: 103; PR4/PRB44: 103; PRB28: 107; PRB48: 103 <u>Teil 2:</u> Insgesamt 75 PRB48: 16; niedrig dosierte PRB48: 59
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme in die Studie begann im Januar 2007; Datensammlung war im November 2008 abgeschlossen. 24-wöchiges Follow-up nach der Behandlung
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

**Part 1**



**Part 2**

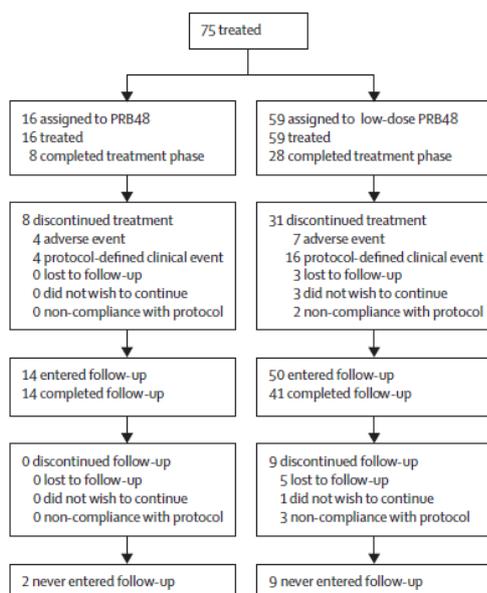


Abbildung 51: Patientenfluss der Studie Kwo 2010

Tabelle 4-272 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Lagging 2008

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziele der Studie waren, die Wirksamkeit einer 12- bzw. 24-wöchigen Therapie mit 180 µg PEG-IFNa-2a einmal wöchentlich in Kombination mit 800 mg Ribavirin zu vergleichen und Patienten zu identifizieren, für die die kürzere Therapie in Frage kommen könnte.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Durch Prüfarzte initiierte, randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie (keine Angabe zum Zuteilungsverhältnis)
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- schriftliche Einwilligungserklärung;</li> <li>- Erwachsene (<math>\geq 18</math> Jahre alt);</li> <li>- kompensierte Lebererkrankung;</li> <li>- zuvor unbehandelt in Bezug auf Hepatitis C;</li> <li>- seronegativ für Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen und HIV-Antikörper;</li> <li>- positiver Test auf Anti-HCV-Antikörper, Infektion mit HCV-Genotyp 2 und/oder 3, nicht jedoch mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6;</li> <li>- HCV-RNA <math>&gt;600</math> IU/ml (quantifiziert mit Hilfe des Amplicor HCV-Monitor von Roche, Version 2.0) innerhalb von 6 Monaten vor Behandlungsbeginn;</li> <li>- Leberbiopsie, die chronischer Hepatitis C entspricht, innerhalb von 24 Monaten vor Studieneintritt;</li> </ul> Keine Angabe zu Ausschlusskriterien
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	31 Zentren in Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	12- bzw. 24-wöchige Therapie mit 180 µg PEG-IFNa-2a einmal wöchentlich (Pegasys) und Ribavirin zweimal täglich (Copegus) in einer Gesamt-Tagesdosis von 800 mg
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	<u>Primärer Endpunkt:</u>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR), definiert als nicht nachweisbare Plasma-HCV-RNA (d. h. &lt;15 IU/ml) 24 Wochen nach Abschluss der Therapie.</p> <p>Zu den <u>sekundären Endpunkten</u> wurden keine ausdrücklichen Angaben gemacht. Zu den sekundären Zielen gehörte die Evaluation der Auswirkungen der Viruskinetik (mittels HCV-RNA-Quantifizierung) und der Leberbiopsie-Scores auf das SVR. Die folgenden Variablen wurden angegeben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Relapse, definiert als Plasma-HCV-RNA, die zwar am Ende der Behandlung nicht nachweisbar ist, jedoch 24 Wochen nach Abschluss der Therapie</li> <li>- Nonresponder, definiert als Plasma-HCV-RNA, die am Ende der Behandlung nachweisbar ist</li> <li>- rasches virologisches Ansprechen, definiert als Plasma-HCV-RNA, die an Tag 29 nicht nachweisbar ist</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Probengröße wurde berechnet, um eine Differenz von $\geq 12\%$ (SVR-Raten) zwischen den Behandlungsgruppen mit einer Power von 80% nachzuweisen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angabe
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Bei der Randomisierung wurden die Studiengruppen nach Alter, Genotyp und vorhandener Zirrhose in der Leberbiopsie (laut Beurteilung durch lokalen Pathologen) stratifiziert.
<b>9</b>	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	Das Ergebnis der Randomisierung wurde den Patienten bzw. den behandelnden Ärzten erst nach 12 Behandlungswochen mitgeteilt.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	Keine Angabe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nein b) nein c) nein
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der Chi-Quadrat-Test und der exakte Fisher-Test wurden verwendet, um Unterschiede in der Häufigkeit von SVR, Relapse und ausgebliebenem Ansprechen zwischen den Behandlungsgruppen zu evaluieren. Um Faktoren in Verbindung mit SVR zu evaluieren, wurden univariate Analysen von Kovariaten durchgeführt. Alle Kovariaten mit einem P-Wert $\leq 0,10$ in der univariaten Analyse wurden für die Aufnahme in ein multivariates logistisches Regressionsmodell in Erwägung gezogen. Die folgenden potenziell erklärenden Variablen wurden in die multivariate Analyse aufgenommen: HCV-RNA-Spiegel an der Baseline, an Tag 3, 7, 8, und 29 sowie zu Woche 8 und 12; zweite Senkung (gemessen an der sinkenden HCV-RNA zwischen Tag 3 und 7); Alter; Geschlecht; Fibrose-Stadium; Grad der Steatose; Body-Mass-Index; Gewicht; Körpergröße; $\alpha$ -2-Makroglobulin bei Baseline; $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase bei Baseline; Bilirubin bei Baseline; Prokollagen Typ-2 N-terminales Propeptid bei Baseline; Hyaluronsäure bei Baseline; Cholesterin bei Baseline; Alkoholkonsum im Jahr vor der Aufnahme in die Studie; Depressions-Score bei Baseline; Dauer der Infektion; Ribavirin-Talspiegel an Tag 29 und in Woche 12 sowie der Prozentsatz der eingenommenen Zieldosis des pegylierten Interferons. Ein schrittweises Verfahren mit Vorwärtsselektion und Rückwärtselimination wurde für jede Gruppe separat sowie für beide Gruppen zusammen durchgeführt in Form eines Vergleichs des Unterschieds in der Abweichung zwischen geschachtelten Modellen. Alle dokumentierten P-Werte waren zweiseitig, und P-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant angesehen.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und	Keine Angabe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	adjustierte Analysen	
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) und b) PEG-IFNa-2a/RBV für 12 Wochen: 194, PEG-IFNa-2a/RBV für 24 Wochen: 188 c) PEG-IFNa-2a/RBV für 12 Wochen: 192, PEG-IFNa-2a/RBV für 24 Wochen: 188
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening zwischen Februar 2004 und November 2005; 24-wöchiges Follow-up nach der Behandlung
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

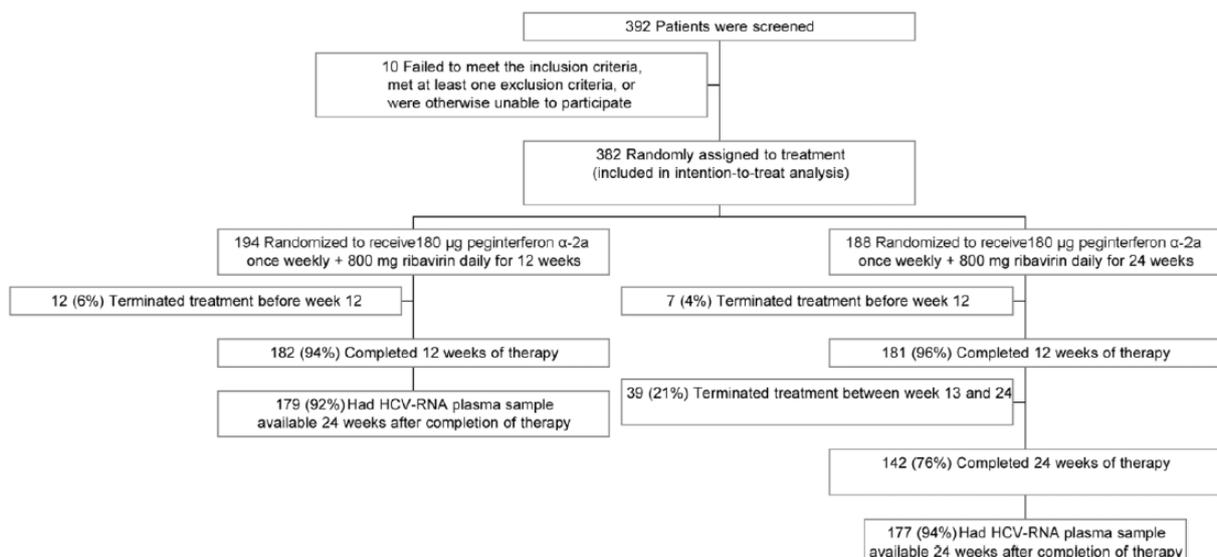


Abbildung 52: Patientenfluss der Studie Lagging 2008

Tabelle 4-273 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Langlet 2009

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war es, die Wirkung von Amantadin als Ergänzung zur standardmäßigen, nach Genotyp individualisierten Kombination von PEG-IFN und RBV bei Patienten mit zuvor unbehandelter bzw. rezidivierender CHC zu untersuchen.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	prospektive, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase-IV-Parallelgruppen-Studie; keine Angabe zum Zuteilungsverhältnis
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- schriftliche Einwilligungserklärung;</li> <li>- männliche und weibliche Patienten <math>\geq 18</math> Jahre;</li> <li>- serologischer Nachweis von CHC (Anti-HCV-</li> <li>- Antikörpertest);</li> <li>- quantifizierbare Serum-HCV-RNA von mindestens 600 IU/mL mittels AMPLICOR HCV-MONITOR-Test von Roche, Version 2.0;</li> <li>- erhöhte ALT-Aktivität im Serum, dokumentiert bei mindestens zwei Gelegenheiten innerhalb der 6 Monate vor Randomisierung;</li> <li>- histologische Veränderungen der Leber, die CHC entsprechen und im Fall von Zirrhose eine kompensierte Lebererkrankung (Stadium A laut Child-Plugh-Score);</li> <li>- Der Einsatz einer wirksamen Verhütung war vorgeschrieben, auch bei Paaren, bei denen der männliche Partner der Patient war.</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwangerschaft;</li> <li>- Nonresponder auf eine frühere Therapie bzw. Personen, bei denen während einer früheren Therapie (Breakthrough) oder nach Abschluss einer anderen früheren Behandlung als IFN/RBV ein Relapse</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aufgetreten war;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Der Patient hatte innerhalb der 6 Monate vor der ersten Dosis der Studienmedikation eine systemische antivirale, antineoplastische bzw. immunmodulatorische Behandlung erhalten (einschl. supraphysiologischer Steroiddosen und Bestrahlung);</li> <li>- Patienten mit einem Gesundheitszustand, der nachgewiesenermaßen mit einer anderen chronischen Lebererkrankung als HCV zusammenhängt, oder mit entsprechender Anamnese, mit der Anamnese einer schweren psychiatrischen Erkrankung (insbesondere Depression), von Epilepsie, Herzinsuffizienz, Schilddrüsenerkrankung, schwerer Retinopathie und anderer Evidenz einer schweren Krankheit, eines Malignoms oder einer Erkrankung, aufgrund der die betreffende Person nach dem Ermessen des Studienarztes für die Studie ungeeignet gewesen wäre;</li> <li>- positive Serologie für HAV IgM, Hämoglobin &lt;11 g/dL;</li> <li>- Neutrophilenzahl &lt;1.500 Zellen/mm<sup>3</sup>;</li> <li>- Thrombozytenzahl &lt;90.000 Zellen/mm<sup>3</sup>;</li> <li>- Serumkreatinin-Spiegel &gt;1,5-faches der oberen Normgrenze.</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	37 akademische und nichtakademische Zentren in allen Regionen Belgiens
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Kontrollgruppe: PEG-IFNa (180 µg in 0,5 mL) plus Ribavirin (täglich 800-1.200 mg p.o. je nach HCV-Genotyp und Körpergewicht)</p> <p>Behandlungsgruppe: PEG-IFNa (180 µg in 0,5 mL) plus Ribavirin (täglich 800-1.200 mg p.o. je nach HCV-Genotyp und Körpergewicht) plus Amantadin (100 mg b.d.)</p> <p>Je nach Genotyp des Hepatitis C-Virus (HCV-Genotyp) wurden die Patienten 24 oder 48 Wochen lang behandelt.</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR), definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA, 24 Wochen nach Abschluss des 24- bzw. 48-wöchigen Behandlungszeitraums (laut AMPLICOR HCV-MONITOR-Test, Version 2.0; mit Hilfe dieses quantitativen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tests kann eine Virämie von mindestens 600 IU/ml nachgewiesen werden).</p> <p>Zu den <u>sekundären Endpunkten</u> wurden keine ausdrücklichen Angaben gemacht.</p> <p>Dokumentierte Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rate der anhaltenden biochemischen Reaktion (SBR), definiert als normaler Serum-Alaninaminotransferase(ALT)-Spiegel 24 Wochen nach Abschluss des 24- bzw. 48-wöchigen Behandlungszeitraums;</li> <li>- Rate des frühzeitigen virologischen Ansprechens (EVR), definiert entweder als HCV-RNA-Reduktion von mindestens 2 log-Stufen in Studien Woche 12 gegenüber dem Screening oder als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 12;</li> <li>- Vollständiges EVR, definiert als negative HCV-PCR in Woche 12;</li> <li>- Partielles EVR, definiert als positive HCV-PCR in Woche 12, jedoch mit HCV-RNA-Reduktion von mindestens 2 log-Stufen gegenüber Baseline;</li> <li>- Rate des virologischen Ansprechens am Ende der Behandlung (EOTVR), definiert als negative qualitative HCV-RNA am Ende des 24- oder 48-wöchigen Behandlungszeitraums;</li> <li>- mittlere Reduktion der HCV-RNA.</li> </ul> <p>Sicherheit:</p> <p>Die Bewertung der Sicherheit basierte auf dem Auftreten UE, Ergebnissen von Labortests und Vitalparametern.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Bei 278 Patienten pro Gruppe betrug die Power mindestens 75%, um eine Verbesserung der SVR-Rate von 55% auf 65% mit einem Signifikanzniveau von 5% nachzuweisen, wenn die Standardtherapie durch Amantadin ergänzt wurde. Unter Berücksichtigung von Protokollverstößen und dem Ausscheiden von Patienten (was bei 15% der in die Studie aufgenommenen Personen der Fall sein und zu einer Abschwächung der erwarteten Behandlungseffekte führen könnte) musste die Anzahl der zu randomisierenden Patienten auf insgesamt 640 erhöht werden.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen	Keine Angabe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienabbruch	
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angabe
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach dem HCV-Genotyp (1 vs. 2/3 vs. 4/5/6), Zirrhose-Status (vorhanden vs. fehlend) und Status vor der Behandlung (unbehandelt vs. Relapse) stratifiziert. Ferner umfasste die Randomisierung je nach Studienzentrum ein Minimierungsprogramm.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angabe
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nein b) nein c) nein
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primäre Analyse sollte in einem Intent-To-Treat-Ansatz bestehen. Die SVR-Rate sollte wie folgt berechnet werden: Anzahl der Patienten mit anhaltendem virologischen Ansprechen geteilt durch Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Patienten ohne Messungen am Ende des 24-wöchigen Follow-up-Zeitraums ohne Behandlung sollten als Nonresponder gelten. Ein exaktes 95%-Konfidenzintervall aus der Binominalverteilung sollte für die SVR-Rate in den einzelnen Behandlungsgruppen bestimmt werden. Alle kategorialen Variablen für paarweise Behandlungsvergleiche waren mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test zu analysieren, stratifiziert nach Genotyp (1 vs. 2/3 vs. 4/5/6), Status vor der Behandlung (unbehandelt vs. Relapse) und Zirrhose-Status

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		(vorhanden vs. fehlend). Für paarweise Behandlungsvergleiche waren Odds Ratios und entsprechende Konfidenzintervalle von 95% anzugeben. Die Veränderung gegenüber Baseline war anhand einer Kovarianzanalyse zu ermitteln. Es waren Einschätzungen der Behandlungsunterschiede anhand des Mittelwerts der kleinsten Quadrate und entsprechender 95%-Konfidenzintervalle anzugeben. Die Inzidenz von UE und von auffälligen Laborwerten waren für jede Patientengruppe separat zusammenzufassen.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angabe
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Kontrollgruppe: 327; Behandlungsgruppe: 316 b) Kontrollgruppe: 314; Behandlungsgruppe: 316 c) Kontrollgruppe: 314; Behandlungsgruppe: 316
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Information zum Beginn der Studie; 24-wöchiges Follow-up nach der Behandlung
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

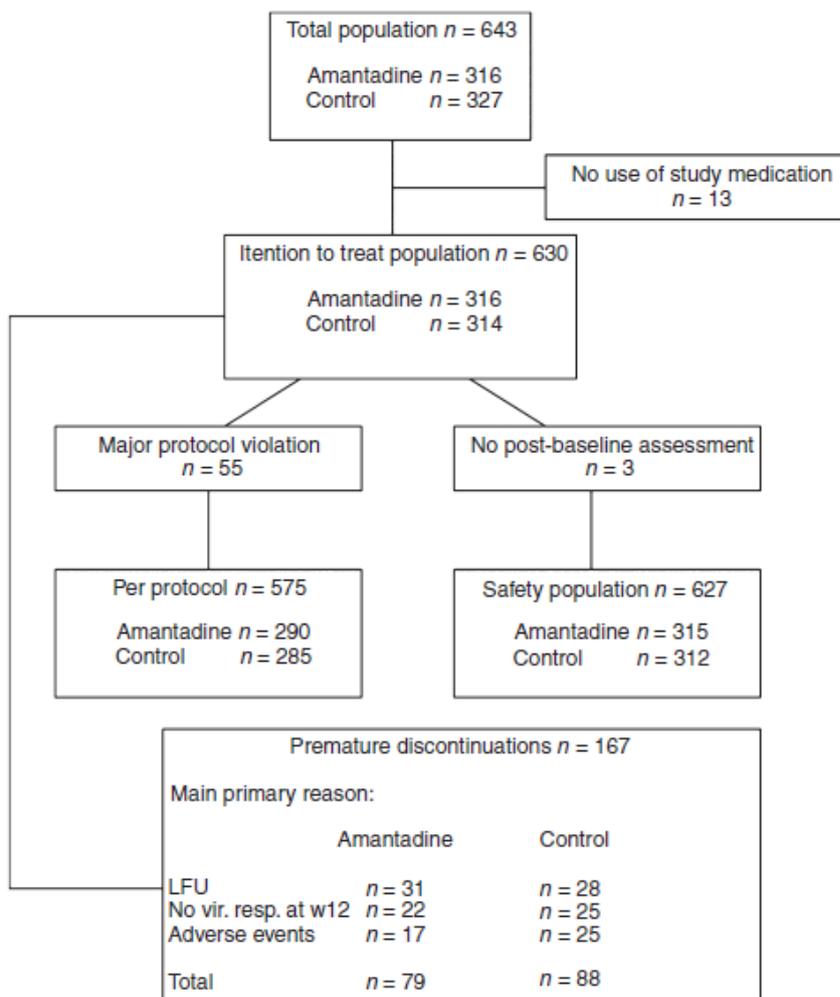


Abbildung 53: Patientenfluss der Studie Langlet 2009

Tabelle 4-274 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mangia 2010

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung des Nutzens einer individualisierenden Behandlung für Patienten mit HCV-Infektion des Genotyps 3 auf Basis der Viruselimination in Woche 4 (wk4-R)
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisiert, kontrolliert, Verhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zuvor unbehandelt</li> <li>- 18-70 Jahre alt</li> <li>- mit HCV-Antikörpern und Genotyp-3-Infektion</li> <li>- erhöhte Werte von Serum-Alaninaminotransferase (ALT) und/oder Aspartataminotransferase (AST)</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leukozytenzahl unter 3.000/mm<sup>3</sup></li> <li>- Thrombozytenzahl unter 80.000/mm<sup>3</sup></li> <li>- Hämoglobinspiegel unter 12 g/dl bei Frauen und 13 g/dl bei Männern</li> <li>- Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus</li> <li>- Alkoholkonsum von über 20 g täglich</li> <li>- vorhandener Drogenmissbrauch; chronische, psychiatrische bzw. Autoimmun-Erkrankung oder Schwangerschaft und Stillzeit</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	14 Zentren in Italien
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Peginterferon alfa-2b (PEG-Intron, Schering-Plough) in einer wöchentlichen Dosis von 1,5 µg pro kg Körpergewicht wurde verabreicht, kombiniert mit oralem Ribavirin (Rebetol, Schering-Plough) in einer Dosis von 1.000 mg pro Tag bei Patienten mit einem Gewicht &lt;75 kg bzw. in einer Dosis von 1.200 mg pro Tag bei Patienten mit einem Gewicht ≥75 kg</p> <p>24 Wochen lang</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		oder 12 bzw. 36 Wochen
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p>Primärer Endpunkt: SVR, definiert als HCV-RNA, die 24 Wochen nach Abschluss der Therapie nicht im Serum nachweisbar war</p> <p>Sekundäre Endpunkte nicht ausdrücklich erwähnt. Dokumentierte Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- virologisches Ansprechen am Ende der Behandlung</li> <li>- Relapseraten</li> <li>- UE</li> </ul> <p>Vor Aufnahme in die Studie fanden an jedem teilnehmenden Zentrum quantitative Serum-HCV-RNA-Tests statt (HCV-RNA-Bewertung anhand des TaqMan<sup>®</sup> Tests 1.0 von Roche Diagnostics (LOD 10 IU/ml; LLOQ 30 IU/ml)). Die Tests wurden in Woche 4, 8, 12 und 24 während der Behandlung und in Woche 24 des Follow-up wiederholt. Der TaqMan-Wert zur Ermittlung des Ansprechens in Woche 4 war 15 IU/ml. Die HCV-Genotypisierung erfolgte mittels einer Hybridisierungstechnik (Innolipa HCV, Innogenetics, Gent/Belgien).</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde als 12- bzw. 36-wöchige Nichtunterlegenheitsstudie gegenüber einer 24-wöchigen Standardbehandlung konzipiert. Der Nichtunterlegenheitsbereich wurde auf 10% zwischen den beiden Gruppen festgelegt. Die Hypothese der Nichtunterlegenheit sollte akzeptiert werden, wenn die obere Grenze der 95%-Konfidenzintervall-Grenzen um die Differenz der SVR-Raten unter dem Nichtunterlegenheitsbereich lag. Um eine statistische Power von 80% bei einem 1-seitigen Signifikanzniveau von 2,5% zu erzielen, wurden ca. 200 Patienten pro Behandlungsgruppe benötigt.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angabe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angabe
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angabe
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Keine Angabe b) Keine Angabe c) Keine Angabe
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Gleiche Behandlung bei unterschiedlicher Dauer
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Es wurden zwei Analysen durchgeführt:</p> <p>(1) an allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhielten, unter Einstufung derjenigen Personen als Nonresponder, die aufgrund von Toxizität ausschieden oder nicht zu einem ordnungsgemäßen Follow-up bereit waren (Intention-To-Treat-Analyse);</p> <p>(2) an allen Patienten, die die Studie bis zum Erreichen des primären Endpunktes fortsetzten, d. h. Fortsetzung bis zum Ende des Follow-up oder HCV-RNA-positiv nach 24 Wochen (Per-Protokoll-Analyse).</p> <p>Mittelwerte <math>\pm</math> Standardabweichungen lagen vor. Unterschiede in den Merkmalen an Baseline zwischen beiden Versuchsgruppen wurden mittels eines zweiseitigen exakten Fisher-Tests für dichotome Variablen bzw. mittels eines ungepaarten t-Tests oder Mann-Whitney-U-Tests für kontinuierliche Variablen verglichen. Parameter des viralen Ansprechens in verschiedenen Subgruppen wurden mittels des zweiseitigen exakten Fisher-Tests verglichen. Um prädiktive Faktoren für SVR zu identifizieren, fanden univariate und multivariate logistische Regressionsanalysen statt, deren Odds Ratios</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		und 95%-Konfidenzintervalle (KI) dargestellt wurden. In der univariaten Analyse wurden Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Genotyp, Virämie bei Baseline, Thrombozytenzahl, APRI-Score und Ribavirin-Anfangsdosis als Prädiktoren von wk4-R bzw. SVR analysiert. Ein zweiseitiger p-Wert <0,05 galt als statistisch signifikant. Prädiktive Faktoren, bei denen sich eine signifikante Assoziation im Ergebnis der univariaten Analyse ergab, wurden als unabhängige Faktoren in die multivariate logistische Regression aufgenommen. Wie bereits dokumentiert, wurde die 15 mg/kg-Schwelle der Ribavirin-Anfangsdosis als optimaler Cut-Off-Wert gewählt.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angabe
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 417 b) PEG-IFNa-2b+ Ribavirin 24 Wochen lang: 207; PEG-IFNa-2b+ Ribavirin 12 oder 36 Wochen lang: 207 c) PEG-IFNa-2b+ Ribavirin 24 Wochen lang: 207; PEG-IFNa-2b+ Ribavirin 12 oder 36 Wochen lang: 207
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Aufnahme in die Studie begann im Januar 2006 und die Studie endete im Juni 2009.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

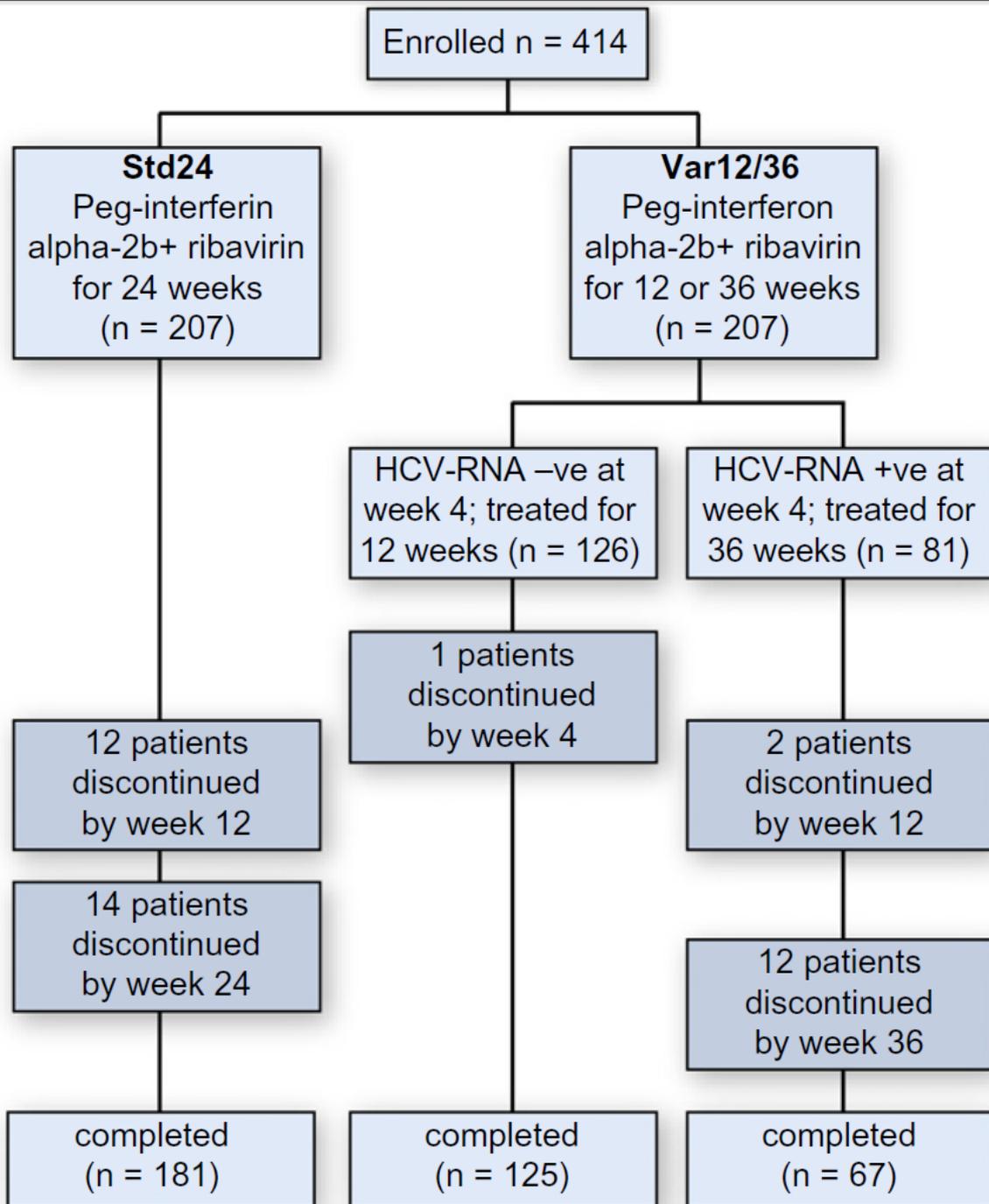


Abbildung 54: Patientenfluss der Studie Mangia 2010

Tabelle 4-275 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Manns 2001

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Effekte von pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFNa) -2b plus Ribavirin gegenüber IFNa -2b plus Ribavirin zur Erstbehandlung chronischer Hepatitis C
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene Studie, Verhältnis: 1:1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zuvor unbehandelte Erwachsene</li> <li>- HCV-RNA im Serum durch PCR nachweisbar</li> <li>- Leberbiopsie, die chronischer Hepatitis entsprach, innerhalb 1 Jahres vor Aufnahme in die Studie</li> <li>- hohe Serumwerte von Alaninaminotransferase (&gt;43 IU/l bei Männern, &gt;34 IU/l bei Frauen)</li> <li>- hämatologische und biochemische Mindestwerte bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Hämoglobin 120 g/l bei Frauen, 130 g/l bei Männern</li> <li>o Leukozytenzahl <math>3 \times 10^9/l</math></li> <li>o Neutrophilenzahl <math>1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>o Thrombozytenzahl <math>100 \times 10^9/l</math></li> </ul> </li> <li>- Bilirubin, Albumin und Kreatinin innerhalb normaler Grenzwerte</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dekompenzierte Zirrhose</li> <li>- <math>\alpha</math>-Fetoprotein-Konzentration im Serum &gt;50 <math>\mu g/l</math></li> <li>- HIV-Infektion</li> <li>- frühere Organtransplantation</li> <li>- andere Ursachen der Lebererkrankung</li> <li>- vorhandene psychiatrische Erkrankung</li> <li>- Anfallsleiden</li> <li>- Herz-Kreislaufkrankungen</li> <li>- Hämoglobinopathien</li> <li>- Hämophilie</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- schlecht eingestellter Diabetes</li> <li>- Autoimmunerkrankung</li> <li>- nicht in der Lage zu verhüten</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	62 Zentren in Europa, Kanada, Argentinien und den USA
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><b>Gruppe 1:</b> PEG-IFNa-2b (PEG-Intron, Schering Corp, Kenilworth, NJ, USA) in einer Dosis von wöchentlich 1,5 µg/kg subkutan plus orales Ribavirin (Rebetol, Schering Corp) in einer Dosis von 800 mg/Tag über 48 Wochen</p> <p><b>Gruppe 2:</b> PEG-IFNa-2b subkutan in einer Dosis von wöchentlich 1,5 µg/kg in den ersten 4 Wochen, gefolgt von 0,5 µg/kg pro Woche in den nächsten 44 Wochen plus 1.000-1.200 mg/Tag Ribavirin oral über 48 Wochen</p> <p><b>Gruppe 3:</b> IFNa-2b (Intron A, Schering Corp), 3 Millionen Einheiten subkutan dreimal in der Woche plus orales Ribavirin 1.000-1.200 mg/Tag, beides 48 Wochen lang</p> <p>In den beiden Gruppen, die 1.000-1.200 mg Ribavirin erhielten, wurde die Dosis je nach Körpergewicht (1.000 mg bei einem Gewicht unter 75 kg, 1.200 mg bei einem Gewicht ≥75 kg). Allen Gruppen wurde Ribavirin in zwei separaten Dosen pro Tag verabreicht. PEG-IFNa-2b wurde einmal pro Woche subkutan je nach Gewicht verabreicht. Die Verabreichung beider Medikamente wurde zur gleichen Zeit begonnen und beendet. Nach der Behandlung bekamen die Patienten ein 24-wöchiges Follow-up.</p>
6	<b>Zielkriterien</b>	
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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Primäres Maß der Wirksamkeit war SVR, definiert als im Serum nicht nachweisbare HCV-RNA am Ende des Follow-up.</p> <p>Keine ausdrückliche Erwähnung sekundärer Endpunkte. <u>Dokumentierte Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Das histologische Ansprechen wurde in Bezug auf Entzündung und Fibrose anhand des histologischen Aktivitätsindex nach Knodell bewertet. Der Entzündungs-Score wurde durch Kombination von Scores für die ersten drei Komponenten des Knodell-Index ermittelt: portale, periportale und lobuläre Entzündung (Bereich 0-18, wobei höhere Scores schwerwiegendere</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anomalien anzeigen); Besserung wurde definiert als Abnahme des Entzündungs-Scores um mindestens 2 Einheiten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Knodell-Fibrose-Scores betragen 0 (keine Fibrose), 1 (portale Fibrose), 3 (Bridging-Fibrose) und 4 (Zirrhose).<sup>16,17</sup> Eine Besserung der Fibrose wurde definiert als Abnahme des Knodell-Fibrose-Scores um <math>\geq 1</math> vom Zeitraum vor der Behandlung bis nach der Behandlung, eine Verschlimmerung der Fibrose als Zunahme dieses Scores um <math>\geq 1</math> Einheit.</li> <li>- UE</li> </ul> <p>Während der Behandlung wurden Patienten in Woche 2, 4, 6, 8 und 12 ambulant beurteilt, anschließend alle 6 Wochen während der Dauer der Behandlung, ferner in Woche 4, 12 und 24 nach Abschluss der Therapie. Biochemische und hämatologische Tests wurde von einem Zentrallabor durchgeführt. Die Serum-HCV-RNA wurde während der Behandlung in Woche 4, 12, 24, 36 und 48 gemessen, nach der Therapie in Woche 12 und 24. Hierbei wurde eine quantitativer PCR-Test mit einer Empfindlichkeit von 100 Kopien/ml (National Genetics Institute, Los Angeles, CA, USA) eingesetzt.<sup>14</sup> Die HCV-Genotypisierung erfolgte wie oben beschrieben.<sup>15</sup> Eine zweite Leberbiopsieprobe wurde 24 Wochen nach Abschluss der Therapie entnommen. Die Leberhistologie wurde von einem Pathologen (ZDG) durchgeführt, dem die Identität des Patienten, sein Behandlungsregime, Ansprechen und der Zeitpunkt der Biopsie im Verhältnis zur Behandlung nicht bekannt waren.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Studie waren 525 Patienten je Gruppe vorgesehen, um bei einem Signifikanzniveau von 5% eine Power von 90% für den Nachweis eines Unterschieds von 10% zwischen den SVR-Raten (40% vs. 50%) zu erzielen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Der innerhalb jedes an der Studie teilnehmenden Landes balancierte Randomisierungsplan sah eine Blockgröße von 3 für jedes Stratum vor und wurde vom Sponsor der Studie (Schering-Plough Research Institute) erstellt. Die Randomisierung der Patienten für die Behandlung erfolgte durch ein unabhängiges zentrales Randomisierungszentrum (Information Management Systems, Silver Springs, MD, USA).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Geeignete, nach HCV-Genotyp (1 vs. andere) und (nicht) vorhandener Zirrhose stratifizierte Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip zugeteilt.
<b>9</b>	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	Wenn ein Patient als geeignet für die Teilnahme an der Studie befunden wurde, schickte das Studienzentrum ein Fax an das Randomisierungszentrum. Dieses Zentrum schickte darauf ein Fax mit Angabe der Behandlung, die dem Patient zugewiesen worden war, und seiner Identifikationsnummer zurück.
<b>10</b>	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?	unabhängiges zentrales Randomisierungszentrum (Information Management Systems, Silver Springs, MD, USA)
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nein b) nein c) nein
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der Vergleich der primären Behandlung erfolgte zwischen der höheren Dosis PEG-IFNa-2b plus Ribavirin gegenüber IFNa-2b plus Ribavirin. Ergab sich ein signifikanter Unterschied, wurden anschließend die niedrigere Dosis PEG-IFNa-2b plus Ribavirin und IFN-2b plus Ribavirin verglichen. Paarweise Behandlungsvergleiche erfolgten durch logistische Regression anhand der Haupteffekte der Behandlung sowie der Stratifikationsvariablen Genotyp (1 vs. andere) und des Vorliegens bzw. Nichtvorliegens von Zirrhose. Wie im Protokoll prospektiv angegeben, basierten

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		sämtliche Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen (mit Ausnahme von Veränderungen der histologischen Scores gegenüber Baseline) auf allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten hatten. Analysen der Veränderungen histologischer Scores gegenüber Baseline basierten auf Patienten, denen sowohl vor als auch nach der Behandlung eine Biopsieprobe entnommen worden war. Ein gepaarter Student-t-Test wurde eingesetzt, um die Signifikanz der Veränderungen von Scores innerhalb jeder Behandlungsgruppe zu bewerten. Das Verhältnis zwischen den Merkmalen der Patienten bei Baseline und SVR bei Patienten, die mit der Kombination aus einer der Interferon alfa-2b-Therapien und Ribavirin behandelt worden waren, wurde anhand logistischer Regressionsanalysen untersucht. Univariate logistische Regressionen wurden verwendet, um die Bedeutung der zuvor identifizierten prognostischen Faktoren zu bestätigen. Um die Unabhängigkeit dieser Faktoren zu beurteilen, fand eine Rückwärtselimination unter Verwendung der Faktoren statt, die in den univariaten Analysen signifikant waren. Alle dokumentierten p-Werte sind 2-seitig.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	SVR nach Subgruppen: Genotyp, Baseline-HCV, Stadium der Fibrose, Ribavirindosis
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Gruppe 1: 511 Gruppe 2: 514 Gruppe 3: 505 b) Gruppe 1: 511 Gruppe 2: 514 Gruppe 3: 505 c) Gruppe 1: 511 Gruppe 2: 514 Gruppe 3: 505
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	März 1998 bis Oktober 2000

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angabe

a: nach CONSORT 2010.

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

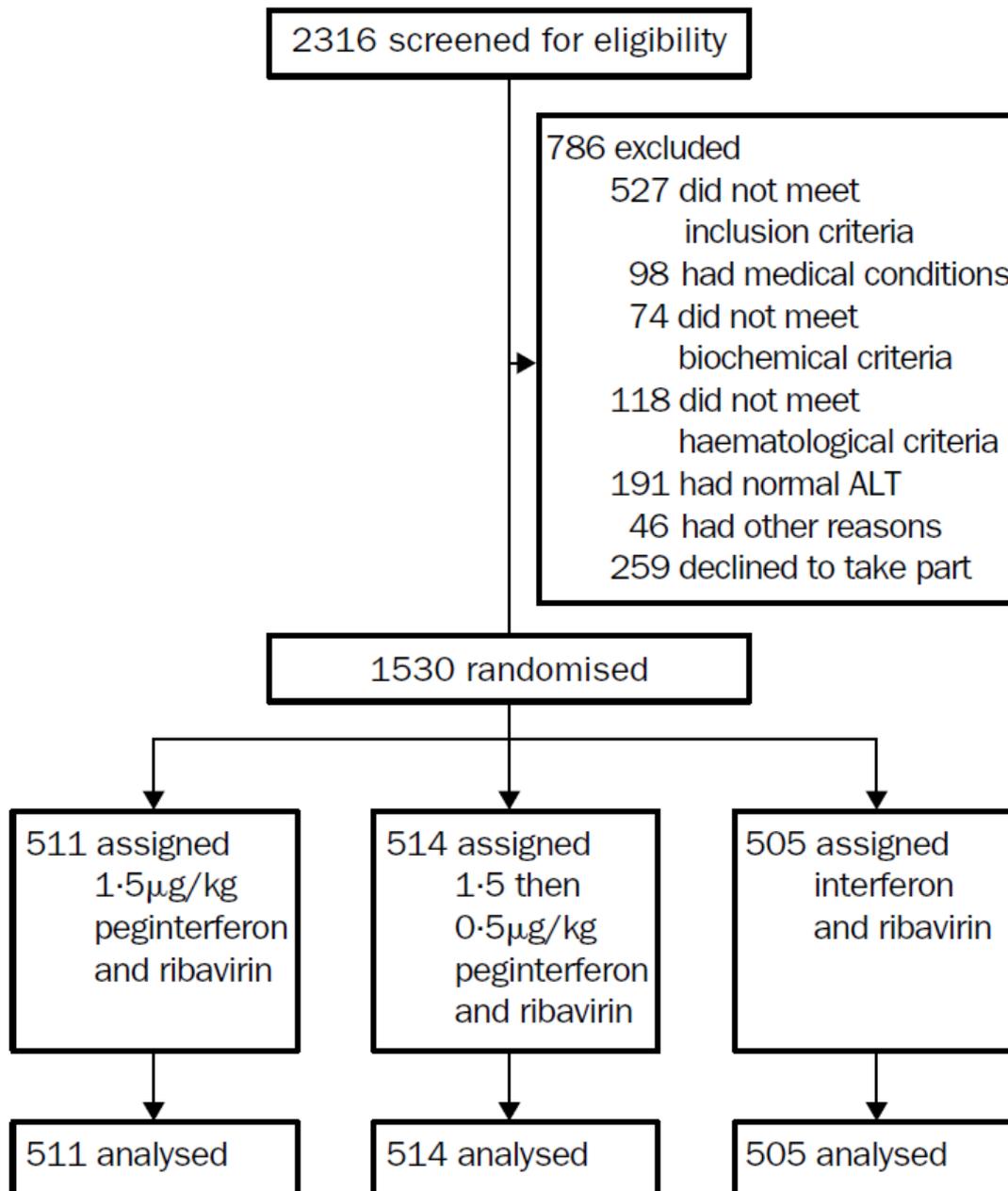


Abbildung 55: Patientenfluss der Studie Manns 2001

Tabelle 4-276 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Manns 2011

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung einer reduzierten Dosis und Dauer von pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFN $\alpha$ ) -2b sowie eines gewichtsbasierten Ribavirins bei Patienten mit chronischer Hepatitis C-Virus-infektion vom Genotyp 2 und 3
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	offen, multizentrisch, randomisiert, Parallelgruppen, Verhältnis: 1:1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Als mit der ursprünglichen Hep-Net-Studie begonnen wurde, wurde das Ziel der Rekrutierung auf 900 Patienten (300 pro Gruppe) festgelegt. Dieses Ziel wurde jedoch später revidiert, als Schering-Plough der Sponsor der Studie wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Anzahl der benötigten Patienten auf 600 (200 pro Gruppe) geschätzt.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CHC-Infektion, G2 oder G3</li> <li>- zuvor unbehandelt</li> <li>- nachweisbare RNA des Hepatitis C-Virus (HCV)</li> <li>- auffällige Alaninaminotransferase</li> <li>- kompensierte Lebererkrankung</li> <li>- geeignet für eine Behandlung nach den aktuellen</li> <li>- Konsensrichtlinien</li> <li>- Hämoglobinwert <math>\geq 11</math> g/dl (Frauen) bzw. <math>\geq 12</math> g/dl (Männer)</li> <li>- Thrombozytenzahl <math>\geq 100.000</math> Zellen/<math>\text{mm}^3</math></li> <li>- Neutrophilenzahl <math>\geq 1.500</math> Zellen/<math>\text{mm}^3</math></li> <li>- Spiegel des schilddrüsenstimulierenden Hormons innerhalb normaler Grenzwerte</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Koinfektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder Hepatitis B</li> <li>- Kreatinin-Clearance <math>&lt; 50</math> ml/min</li> <li>- Lebererkrankung mit anderer Ursache als CHC</li> <li>- Nachweis einer fortgeschrittenen Lebererkrankung</li> <li>- vorhandene psychiatrische Erkrankungen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder Anamnese mit schwerer psychiatrischer Störung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit Substanzmissbrauch in der Anamnese mussten vor Aufnahme in die Studie 6 Monate lang abstinent bleiben</li> <li>- Patienten, die Buprenorphin erhielten, mussten 6 Monate lang stabil gewesen sein</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	51 Zentren in Europa und Asien
<b>5</b>	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Standardbehandlung (Gruppe A) mit PEG-IFNa-2b (1,5 µg/kg/Woche; PegIntron, Schering-Plough Corporation, jetzt Merck &amp; Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag: 800 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht &lt;65 kg; 1.000 mg/Tag bei einem Gewicht von 65-85 kg und 1.200 mg/Tag einem Gewicht von &gt;85 kg) über 24 Wochen</li> <li>- Behandlung mit reduzierter Dosis (Gruppe B) PEG-IFNa-2b (1,0 µg/kg/Woche) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag) über 24 Wochen</li> <li>- Behandlung mit reduzierter Dauer (Gruppe C) PEG-IFNa-2b (1,5 µg/kg/Woche) plus Ribavirin (800-1.200 mg/Tag) über 16 Wochen</li> </ul>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	<p>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</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> SVR, definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA 24 Wochen nach der letzten Therapiedosis. Eine quantitative Messung der Serum-HCV-RNA mittels Polymerase-Kettenreaktion mit einer Nachweisgrenze von <math>\geq 600</math> IU/ml fand in lokalen Laboren statt. Alle Werte unterhalb der Nachweisgrenze galten als negativ. Qualitative Tests hatten in Bezug auf die untere Nachweisgrenze eine unterschiedliche Empfindlichkeit (10-640 IU/ml).</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u> nicht ausdrücklich erwähnt. Dokumentierte Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- frühzeitiges virologisches Ansprechen (EVR; Abnahme der HCV-RNA <math>\geq 2 \log_{10}</math> in Woche 12)</li> <li>- Virologisches Ansprechen am Ende der Behandlung (ETVR; in Woche 24 nicht nachweisbare HCV-RNA in den Gruppen A und B sowie in Woche 16 in Gruppe C)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Relapserate (ETVR und nachweisbare HCV-RNA beim Follow-up nach 24 Wochen)</li> <li>- RVR wurde nur in der internationalen Kohorte bewertet, da die Bedeutung der HCV-RNA-Spiegel in Woche 4 nicht allgemein anerkannt war, als das Hep-Net-Protokoll 2002 entworfen wurde</li> <li>- UE</li> </ul> <p>HCV-RNA wurde an der Baseline, in Woche 4 (nur bei der internationalen Kohorte), Woche 12, am Ende der Behandlung sowie 24 Wochen nach Abschluss der Therapie gemessen. Für die Dosisreduktion und den Abbruch der Behandlung bei Patienten, bei denen sich hämatologische Toxizität zeigte, wurden Standardkriterien angewendet: Der Einsatz von Erythropoietin oder koloniestimulierenden Faktoren war untersagt. Die Compliance wurde bewertet, indem die Menge der Prüfmedikation, die dem Patienten verabreicht wurde, mit der Menge der Prüfmedikation verglichen wurde, die der Patient bei allen Terminen zurückgab.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Zu Beginn der ursprünglichen Hep-Net-Studie wurde das Ziel der Rekrutierung auf 900 Patienten (300 pro Gruppe) festgelegt. Dieses Ziel wurde jedoch später revidiert, als Schering-Plough der Sponsor der Studie wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Anzahl der benötigten Patienten auf 600 (200 pro Gruppe) geschätzt, wobei von einem SVR von ca. 80% ausgegangen wurde. Angesichts dieser Schätzungen bestand eine Wahrscheinlichkeit von 80%, dass der untere Grenzwert des einseitigen KI einen Nichtunterlegenheitsbereich von -10% überschreiten würde. Ausgehend von einer Abbruchquote von 10% waren 667 Patienten die Stichprobengröße, die für die Aufnahme in die Studie angestrebt wurde.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung,	keine Angabe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Stratifizierung)	
<b>9</b>	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	IVRS
<b>10</b>	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?	IVRS
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsanalysen wurden an der Intent-To-Treat(ITT)-Population durchgeführt, die alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhielten; eine Wiederholung erfolgte in Form einer „Completer“-Analyse, die Patienten mit Ergebnissen am Ende der Behandlung und in Woche 24 des Follow-up mit Imputation umfasste (falls Woche 24 des Follow-up fehlte und ein Nachweis am Ende der Behandlung bzw. in Woche 4 des Follow-up vorlag, wurde davon ausgegangen, dass dieser Nachweis auch in Woche 24 des Follow-up vorlag). Zur Sicherheitspopulation gehörten alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhielten und bei denen eine Bewertung der Sicherheit erfolgte. Bei den primären Analysen wurde die Wirkung der PEG-IFN-alfa-2b-Dosis bewertet, indem die Differenz der SVR-Raten von Gruppe A und B verglichen wurde. Die Nullhypothese war, dass die SVR-Differenz zwischen Gruppe A und B (B–A) kleiner oder gleich des vorspezifizierten Nichtunterlegenheitsbereichs von -10% war. Es war auf eine Nichtunterlegenheit von Gruppe B gegenüber Gruppe A zu schließen, wenn der untere Grenzwert des einseitigen 95%-Konfidenzintervalls (KI) der Behandlungsdifferenz größer als der Nichtunterlegenheitsbereich war. Ebenso

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde die Nichtunterlegenheit von Gruppe C gegenüber Gruppe A anhand eines ähnlichen Vergleichs (C–A) bewertet. Das Hochberg-Verfahren wurde verwendet, um die mehreren Vergleiche zu adjustieren. Wenn die unteren Grenzwerte der einseitigen 95%-KIs bei beiden Vergleichen (B–A und C–A) größer als 10% waren, war die Nullhypothese für beide Vergleiche zu verwerfen.</p> <p>Die Analyse des primären Endpunkts wurde ebenfalls nach Kohorten bewertet. Ähnliche Vergleiche zwischen Behandlungsgruppen erfolgten für RVR, ETVR und Relapseraten, jedoch mit zweiseitigen 95%-KIs und ohne Hypothesentests.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	SVR nach Subgruppen: Hep-Net vs. internationale Kohorte, Baseline-Viruslast, RVR, Ethnizität
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	<p>a) Hep-Net-Kohorte, n = 361, internationale Kohorte, n = 335</p> <p>b) PEG-IFNa-2b (1,5 µg/kg/Woche)/RBV (800-1.400 mg/Tag) über 24 Wochen: 230; PEG-IFNa-2b (1,0 µg/kg/Woche)/RBV (800-1.400 mg/Tag) über 24 Wochen: 224; PEG-IFNa-2b (1,5 µg/kg/Woche)/RBV (800-1.400 mg/Tag) über 16 Wochen: 228</p> <p>c) PEG-IFNa-2b (1,5 µg/kg/Woche) + RBV (800-1.400 mg/Tag) über 24 Wochen: 230; PEG-IFNa-2b (1,0 µg/kg/Woche)/RBV (800-1.400 mg/Tag) über 24 Wochen: 224; PEG-IFNa-2b (1,5 µg/kg/Woche)/RBV (800-1.400 mg/Tag) über 16 Wochen: 228</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Hep-Net-Kohorte: Juli 2003 bis März 2006</p> <p>Internationale Kohorte: Januar 2005 bis März 2007</p> <p>Follow-up-Termin 24 Wochen nach Abschluss der Behandlung</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

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

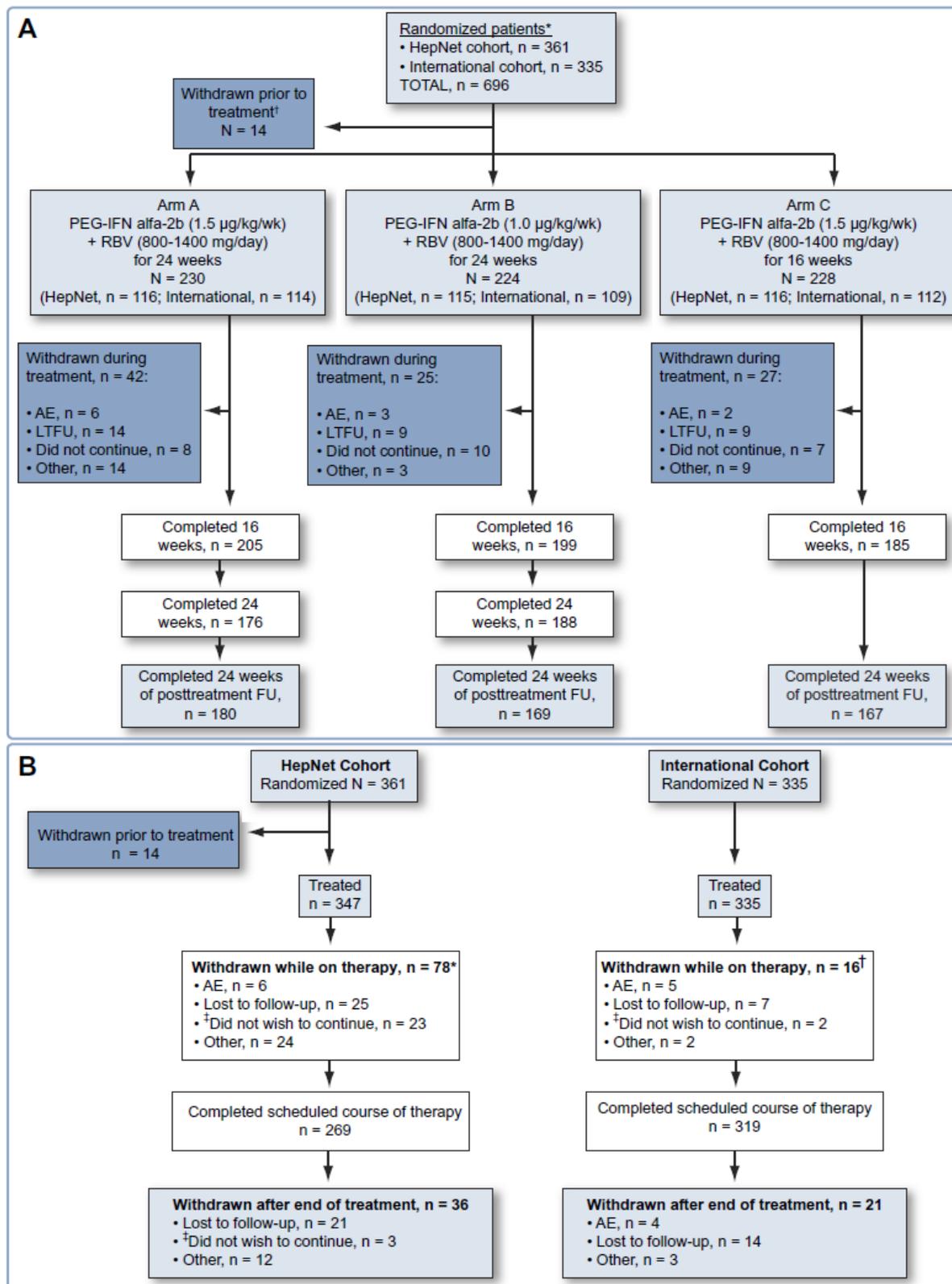


Abbildung 56: Patientenfluss der Studie Manns 2011

Tabelle 4-277 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Marcellin 2010

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Viramidin versus Ribavirin plus pegyliertes Interferon alfa (PEG-IFN $\alpha$ ) -2a bei Patienten mit HCV
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudie
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 18</math> Jahre alt</li> <li>- zuvor unbehandelt</li> <li>- kompensierte chronische HCV-Infektion</li> <li>- HCV-RNA-Spiegel im Plasma <math>&gt; 2.000</math> Kopien/ml</li> <li>- Erhöhte Serumspiegel von Alaninaminotransferase in den vorangegangenen 6 Monaten oder beim Screening</li> <li>- Leberbiopsie in den vorangegangenen 2 Jahren, mit histologischem Befund, der einer chronischen HCV-Infektion entspricht</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Frühere Therapie mit IFN oder PEG-IFN mit oder ohne RBV</li> <li>- Niedrige Hämoglobin-Konzentrationen (Männer <math>&lt; 13</math> g/dl, Frauen <math>&lt; 12</math> g/dl)</li> <li>- Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl <math>&lt; 1.200 \times 10^3/\mu\text{l}</math>)</li> <li>- Thrombozytopenie (Thrombozyten <math>&lt; 90 \times 10^3/\mu\text{l}</math>)</li> <li>- Serumkreatinin-Spiegel <math>\geq 2</math> mg/dl</li> <li>- Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren</li> <li>- Andere chronische Lebererkrankung als HCV-Infektion</li> <li>- HIV oder Hepatitis B</li> <li>- Schwere psychiatrische Störungen</li> <li>- Alkoholismus oder Drogenabhängigkeit innerhalb 1 Jahres vor dem Screening</li> <li>- Komorbide Erkrankungen, die vom</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienarzt als signifikant eingestuft werden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	weltweit 79 Zentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>VRD-Gruppe:</b> VRD 600 mg (Valeant Pharmaceuticals International, Aliso Viejo, Kalifornien, USA) BID</p> <p><b>RBV-Gruppe:</b> RBV 1.000 oder 1.200 mg/Tag in zwei separaten Dosen (Copegus, Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ, USA)</p> <p>Alle Patienten erhielten zweimal täglich drei Kapseln der Prüfmedikation (jeweils morgens und abends zu den Mahlzeiten), kombiniert mit 180 µg Open-Label-PEG-IFNa-2a pro Woche (Pegasys®, Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ, USA). Die gewählte VRD-Dosis basierte auf einer Phase-II-Dosisfindungsstudie, in der VRD 600 mg BID offenbar das beste Sicherheitsprofil bot und dabei eine mit RBV vergleichbare Wirksamkeit behielt. Die Ribavirindosis wurde aufgrund des Baseline-Körpergewichts festgesetzt: 1.000 mg/Tag für Patienten ≤75 kg, 1.200 mg/Tag für Patienten &gt;75 kg.</p>
6	<b>Zielkriterien</b>	
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	<p><b>Primärer Endpunkt:</b> Die primäre Wirksamkeitsvariable war die SVR-Rate, definiert als Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarem HCV-RNA-Spiegel im Serum (&lt;100 Kopien/ml) in Woche 24 des Follow-up.</p> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nicht nachweisbare HCV-RNA bei jedem Termin</li> <li>- Zeit bis zum viralen Relapse</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte:</b> Anteil der Patienten, bei denen ein Hämoglobin-Ereignis eintrat UE</p> <p>Die Sicherheit wurde anhand von Labortests und durch Bewertung der unerwünschten Ereignisse (UE) an Tag 1, in Behandlungswoche 1, 2, 4, 8, 12, 18 und 24 sowie in Woche 4, 8, 12, 18 und 24 des Follow-up beurteilt. Bei Patienten mit anderen HCV-Genotypen als 2/3 fanden in</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungswoche 30, 36, 42 und 48 zusätzliche Bewertungen statt, u. a. hinsichtlich des Anteils der Patienten mit hämatologischen Auffälligkeiten bei den Neutrophilen, Thrombozyten und Hämoglobin-Konzentrationen.</p> <p>Die HCV-RNA-Spiegel wurden mit Hilfe des SuperQuant-Tests des NGI (PCR; linearer dynamischer Bereich: 100 Kopien/ml bis 5 Millionen Kopien/ml [39 IU/ml bis 2 Millionen IU/ml])</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße basierte auf dem primären Wirksamkeitsendpunkt. Die Stichprobengröße von 900 Patienten ergab eine Power von 92% zur Verwerfung der Nullhypothese, wenn die tatsächlichen SVR-Raten bei beiden Gruppen gleich waren, bzw. von 80%, wenn die tatsächlichen SVR-Raten in der VRD-Gruppe 2% schlechter waren als in der RBV-Gruppe, basierend auf der primären modifizierten ITT-Population.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden unter Verwendung eines „Interactive Voice Response System“ und im Verhältnis 2:1 zugeteilt
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifikation nach HCV-Genotyp (Genotypen 2/3 vs. nicht-2/3), HCV-RNA-Titer beim Screening (62 Mio. oder >2 Mio. Kopien/ml) und Baseline-Gewicht (≤75 oder >75 kg)
<b>9</b>	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	IVRS
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	a) Ja

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	b) Ja c) Ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primäre Sicherheitsanalyse sollte zeigen, ob VRD im Hinblick auf Hämoglobin-Ereignisse RBV überlegen war. Mit der primären Wirksamkeitsanalyse sollte festgestellt werden, ob VRD im Hinblick auf die SVR-Raten RBV nicht unterlegen war. Für die primären Wirksamkeitsanalyse wurde ein Endpunkt der Nichtunterlegenheit gewählt, weil ein wichtiges Studienziel darin bestand, niedrigere Anämieraten gegenüber RBV aufzuzeigen, keine überlegene Wirksamkeit. Die Hochberg-Methode wurde eingesetzt, um gleichzeitig die allgemeine Typ-I-Fehlerrate bei 0,05 (zwei einseitige Raten von 0,025) für primäre Sicherheits- und Wirksamkeitsvariablen zu überprüfen und zwar mit gleicher Priorität. Bei allen anderen statistischen Analysen wurde ein zweiseitiger Hypothesentest bei einem allgemeinen Signifikanzniveau von 5% verwendet. Die Analyse der primären Wirksamkeitsvariable basierte auf dem oberen Grenzwert des zweiseitigen Konfidenzintervalls (KI) von 95%. Stratifikation nach Genotyp, HCV-RNA-Spiegel beim Screening und Baseline-Gewicht wurde mit einem binären Cutoff analysiert. Wenn der obere Grenzwert des KI für den Unterschied zwischen VRD und RBV unter 12% lag, galt VRD als RBV nicht unterlegen. Die Analyse der primären Sicherheitsvariable basierte auf bedingter logistischer Regression mit Kreuzklassifikation der Stratifikationsfaktoren (Genotyp, HCV-RNA beim Screening und Gewicht) und umfasste die Haupteffekte der Behandlung sowie Baseline-Hämoglobin als eine Kovariate
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Bei den Subgruppenanalysen der Wirksamkeit wurden SVR-Raten entsprechend verschiedenen demographischen Faktoren und Baseline-Merkmalen ermittelt, darunter Geschlecht, Alter, Ethnizität, Body-Mass-Index, Gewicht, geographische Region, Virus-Genotyp, Baseline-HCV-RNA und Fibrose-Score. Alle Subgruppenanalysen waren im Studienprotokoll vorab festgelegt, mit Ausnahme einer Post-hoc-Analyse der

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		SVR-Raten nach VRD-Exposition. Die Subgruppenanalysen wurden für die primäre Sicherheitsvariable auf Grundlage von demographischen Faktoren und Baseline-Merkmalen komplettiert, darunter Alter, Geschlecht, Gewicht, Ethnizität, Baseline-HCV-RNA-Spiegel und Baseline-Fibrose-Score.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) VRD-Gruppe: 644 RVN-Gruppe: 318 b) VRD-Gruppe: 644 RVN-Gruppe: 318 c) VRD-Gruppe: 644 RVN-Gruppe: 318
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Juni 2004 und Mai 2006
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

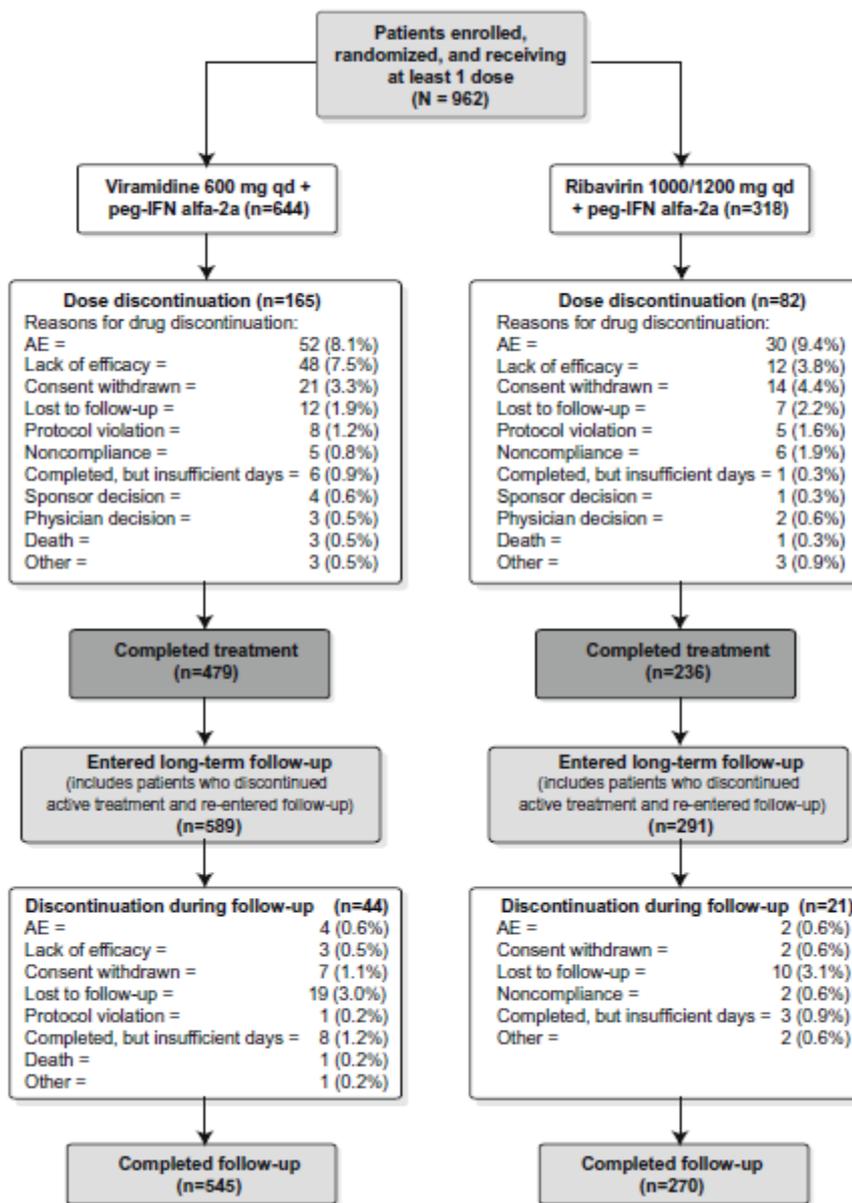


Abbildung 57: Patientenfluss der Studie Marcellin 2010

Tabelle 4-278 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Marcellin 2011

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Telaprevir, das alle 8 (q8h) bzw. alle 12 Stunden (q12h) zusammen mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFNa) -2a oder alfa-2b verabreicht wird.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	exploratorisch, prospektiv, multizentrisch, randomisiert, offen, Phase II
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zuvor unbehandelt</li> <li>- 18 bis 65 Jahre alt</li> <li>- chronische HCV-Infektion des Genotyps 1</li> <li>- Serum-HCV-RNA-Spiegel &gt;10.000 IU/ml</li> <li>- absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1.500 \text{ mm}^3</math></li> <li>- Thrombozytenzahl <math>\geq 100.000 \text{ mm}^3</math></li> <li>- Leberfibrosestatus, der innerhalb von 18 Monaten dokumentiert wurde (keine oder minimale Fibrose, portale Fibrose, Bridging-Fibrose oder Zirrhose) mit Leberbiopsie oder transientser Elastographie.</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medizinische Kontraindikation für PEG-IFN oder Ribavirin</li> <li>- Drogenkonsum oder dokumentierte Zirrhose in der Anamnese</li> <li>- Hinweise auf eine andere signifikante Lebererkrankung (einschl. Hepatitis B und Leberzellkarzinom)</li> <li>- Koinfektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus</li> <li>- Patienten mit Alkoholkonsum in der Anamnese bzw. Verdacht auf Alkoholkonsum, der nach dem Ermessen des Studienarztes die Sicherheit der jeweiligen Person und/oder ihre Compliance in Bezug auf das Studienverfahren beeinträchtigen würde</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	30 Zentren in Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und den Niederlanden.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>(1) Telaprevir 750 mg q8h plus PEG-IFNa-2a/Ribavirin (q8h alfa-2a)</p> <p>(2) Telaprevir 750 mg q8h plus PEG-IFNa-2b/Ribavirin (q8h alfa-2b)</p> <p>(3) Telaprevir 1.125 mg q12h plus PEG-IFNa-2a/Ribavirin (q12h alfa-2a)</p> <p>(4) Telaprevir 1.125 mg q12h plus PEG-IFNa-2b/Ribavirin (q12h alfa-2b)</p> <p>PEG-IFNa-2a wurde in einer Dosis von 180 µg/Woche zusammen mit Ribavirin in einer Dosis von 1.000 bis 1.200 mg/Tag verabreicht PEG-IFNa-2b in einer Dosis von 1,5 µg kg<sup>-1</sup> Woche<sup>-1</sup> zusammen mit Ribavirin in einer Dosis von 800 bis 1.200 mg/Tag.</p>
6	<b>Zielkriterien</b>	
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	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SVR (das virale Ansprechen wurde definiert als entweder nicht nachweisbare HCV-RNA oder als &lt;25 IU/ml HCV-RNA)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b> nicht ausdrücklich erwähnt. Dokumentierte Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Breakthrough (entweder Anstieg des HCV-RNA-Spiegels &gt;1 log<sub>10</sub> gegenüber Nadir oder HCV-RNA-Wert &gt;100 IU/ml, wenn zuvor &lt;25 IU/ml). Ein breakthrough wurde durch zwei aufeinander folgende Proben bestätigt, die nicht mehr als 4 Wochen auseinander lagen. Es wurden nur Proben mit HCV-RNA-Spiegeln &gt;1.000 IU/ml analysiert.</li> <li>- Relapse (bestätigte nachweisbare HCV-RNA während des Follow-up-Zeitraums bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA am Ende der Behandlung. Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrechen und bei denen zu diesem Zeitpunkt keine HCV-RNA nachweisbar war, wurden als Relapser behandelt, wenn bei ihnen während des Follow-up-Zeitraums HCV-RNA nachgewiesen werden konnte.)</li> <li>- UE</li> <li>- Pharmakokinetische Analyse</li> </ul> <p>Blutproben für die HCV-RNA-Analyse wurden vor Verabreichung der Dosis an Tag</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>1, während der Behandlung an Tag 1, 2, 3, 4 und 8 sowie in Woche 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 36 und 48 entnommen. Blutproben für die virale Sequenzierung der NS3/4A-Region des HCV-Genoms wurden bei jedem Studientermin sowie bei einem Breakthrough und Relapse entnommen. Bei jedem Studientermin während der Behandlung und des Follow-up (4 Wochen nach der letzten Dosis) fanden chemische und hämatologische Bewertungen statt. Alle unerwünschten Ereignisse – schwerwiegende und nicht schwerwiegende – wurden bei jedem Termin bis zur letzten Dosis und noch 4 Wochen danach (Follow-up-Woche 4) dokumentiert. Nach dem Termin in Follow-up-Woche 4 wurden nur schwere UE bzw. UE Grad 3 dokumentiert (bis Follow-up-Woche 24), die zumindest potenziell mit Telaprevir zusammenhängen. Die Steady-State-Pharmakokinetik im Plasma von Telaprevir (750 mg q8h bzw. 1.125 mg q12h) und Ribavirin wurde in einer pharmakokinetischen Unterstudie bewertet. Bei einer Untergruppe von bis zu 15 Patienten pro Behandlungsgruppe fand eine pharmakokinetische Probenahme für Telaprevir und Ribavirin vor der Verabreichung (der Telaprevir- und Ribavirindosis) und 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 und 12 Stunden danach (10 Proben) an Tag 1 sowie in Woche 8 und 20 statt (nur zur Analyse der Ribavirinkonzentrationen in Woche 20).</p> <p>Die Plasma-HCV-RNA wurde mit Hilfe des COBAS TaqMan HCV-Tests, Version 2.0 (Roche Molecular Systems Inc, Branchburg, NJ) quantifiziert. Dieser Test hat einen linearen dynamischen Bereich von 25 IU/ml bis <math>3,91 \times 10^8</math> IU/ml. Als Ergebnis konnte HCV-RNA auch entweder als nachweisbar dokumentiert werden, wenn die berechnete Viruslast unter die untere Grenze der Quantifizierbarkeit des Tests absank (25 IU/ml), oder aber als nicht nachweisbar, wenn kein HCV-Signal entdeckt wurde.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße basierte auf keinen anderen Hypothesentests als der Einschätzung der Präzision von SVR. Bei einer Stichprobengröße von 40 Patienten pro

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Gruppe lagen die geschätzten zweiseitigen 95%-KIs bei 43,3-75,1, 53,5-83,4 bzw. 64,4-90,9 bei SVR-Raten von 60%, 70% bzw. 80%. Dies wurde für die Zwecke der vorliegende Studie als ausreichend präzise befunden.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde eine vorab festgelegte Zwischenanalyse durchgeführt, als alle Patienten die Behandlung in Woche 12 abgeschlossen hatten, um die frühe Virusdynamik zu untersuchen.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungslisten wurden mittels permutierter Blöcke vor Studienbeginn unter Aufsicht des Sponsors erstellt.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Permutierte Blöcke</li> <li>- Stratifizierung nach HCV-Subtyp (1a oder 1b, unter Verwendung des Genotypisierungstests TRUGENE HCV 5'NC [Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Tarrytown, NY]) und HCV-RNA-Spiegel bei Baseline (&lt;800.000 oder ≥800.000 IU/ml)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	keine Angabe
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Nein</li> <li>b) Nein</li> <li>c) Nein</li> </ul>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolgte mit der Intention-To-Treat-Population, definiert als Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikationen erhielten. Für alle Parameter des virologischen Ansprechens wurden exakte zweiseitige binominale 95%-

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Konfidenzintervalle (KI) ermittelt. Ferner wurde der primäre Endpunkt mittels eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren analysiert, um die SVR-Raten zu vergleichen und 95%-KI zwischen den Behandlungsgruppen zu ermitteln. Wenn die Interaktion von Telaprevir und PEG-IFN bei einem Niveau von 10% nicht signifikant wäre, würden das Telaprevir- und PEG-IFN - Regime gepoolt werden. Da es sich in diesem Fall um eine exploratorische Studie handelte, fanden statistische Tests bei einem Signifikanzniveau von 0,05 ohne Adjustierung für mehrere Vergleiche statt.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	keine Angabe
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 166 b) q8h alfa-2a-Gruppe: 40, q8h alfa-2-Gruppe: 42, q12h alfa-2a-Gruppe:40, q12h alfa-2b-Gruppe: 39 c) q8h alfa-2a-Gruppe: 40, q8h alfa-2-Gruppe: 42, q12h alfa-2a-Gruppe:40, q12h alfa-2b-Gruppe: 39
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde im Oktober 2007 in die Studie aufgenommen. Die Rekrutierung endete im Februar 2008, und der letzte Patient schloss das Follow-up im August 2009 ab.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

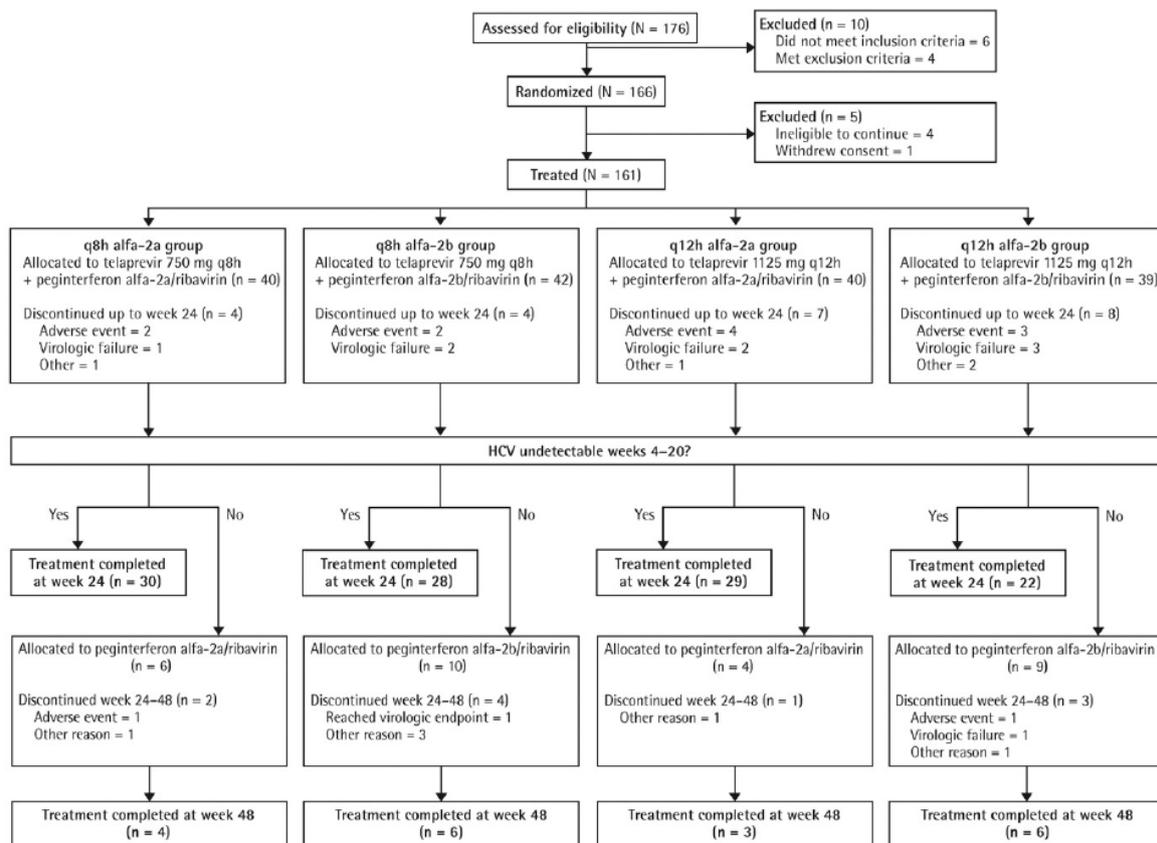


Abbildung 58: Patientenfluss der Studie Marcellin 2011

Tabelle 4-279 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie McHutchison 2009a

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie auf Telaprevir-Basis und Untersuchung, ob dieser Wirkstoff die Dauer der derzeitigen Standardtherapie verkürzen könnte.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase IIb, randomisiert, doppelblind, multizentrisch, Verhältnis: 1:1:1:1 für die ersten 80 Patienten und 1:1:1:1 für die übrigen 180 Patienten
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 bis 65 Jahre alt</li> <li>- chronische HCV-Infektion des Genotyps 1</li> <li>- keine frühere Behandlung gegen Hepatitis C</li> <li>- seronegativ für Hepatitis-B-Oberflächenantigen und Antikörper gegen HIV Typ 1 und 2</li> <li>- absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1.500/\text{mm}^3</math></li> <li>- Thrombozytenzahl <math>\geq 90.000/\text{mm}^3</math></li> <li>- normaler Hämoglobinspiegel</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dekompensierte Lebererkrankung</li> <li>- Klinisch signifikante Lebererkrankungen anderer Ursache</li> <li>- Leberzellkarzinom</li> <li>- Histologischer Nachweis einer Zirrhose (in einer Leberbiopsie, die in den 2 Jahren vor der Studie erforderlich war).</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	37 Zentren in den Vereinigten Staaten
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die T12PR24-Gruppe erhielt über 12 Wochen Telaprevir (VX-950, Vertex Pharmaceuticals) plus PEG-IFN a-2a (Pegasys, Roche) und Ribavirin (Copegus, Roche), gefolgt von 12 weiteren Wochen mit PEG-IFN a-2a und Ribavirin.</p> <p>Die T12PR48-Gruppe erhielt über 12 Wochen Telaprevir plus PEG-IFN a-2a und Ribavirin,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gefolgt von 36 weiteren Wochen mit PEG-IFNa-2a und Ribavirin.</p> <p>Die T12PR12-Gruppe erhielt über 12 Wochen Telaprevir plus PEG-IFNa-2a und Ribavirin.</p> <p>Die PR48-Gruppe (Kontrollgruppe) erhielt über 12 Wochen ein Placebo plus PEG-IFNa-2a und Ribavirin, gefolgt von 36 weiteren Wochen mit PEG-IFNa-2a und Ribavirin.</p> <p>Telaprevir wurde an Tag 1 in einer Dosis von 1.250 mg verabreicht, gefolgt von einer Dosis von 750 mg alle 8 Stunden; PEG-IFNa-2a wurde in einer Dosis von 180 µg pro Woche subkutan injiziert und Ribavirin oral verabreicht, in einer Dosis von 1.000 mg pro Tag (bei einem Körpergewicht &lt;75 kg) bzw. 1.200 mg pro Tag (bei einem Körpergewicht ≥75 kg).</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	<p>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</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) 24 Wochen nach Abschluss der Therapie</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u> nicht ausdrücklich erwähnt. Dokumentierte Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht nachweisbarer RNA-Spiegel des Hepatitis C-Virus während und nach dem Behandlungszeitraum</li> <li>- Relapse</li> <li>- Breakthrough</li> <li>- UE</li> </ul> <p>Studientermine, bei denen der HCV-RNA-Spiegel gemessen wurde, fanden beim Screening und während des Behandlungszeitraums an Tag 1 und 4 sowie in Woche 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 28, 36 und 48 statt. Patienten in der T12PR24- bzw. T12PR12-Gruppe hatten ihren letzten Termin in Woche 24 bzw. 12 des Behandlungszeitraums. 2 Wochen nach Abschluss der Behandlung (unabhängig davon, ob dieser planmäßig oder vorzeitig erfolgte) war für die Patienten ferner ein Termin zum Sicherheits-Follow-up vorgesehen. Patienten mit nicht nachweisbarem HCV-RNA-Spiegel beim Abschluss der Behandlung hatten 4, 12 und 24 Wochen danach Follow-up-Termine, bei denen der HCV-RNA-Spiegel gemessen wurde. Bei Patienten mit nachweisbarem HCV-RNA-Spiegel war kein weiteres Follow-up erforderlich.</p> <p>Die Plasma-HCV-RNA-Spiegel wurden mit</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Hilfe des COBAS TaqMan HCV-Tests, Version 1.0 (Roche Molecular Systems) bestimmt, mit einer unteren Grenze der Quantifizierbarkeit von 30 IU/ml und einer unteren Nachweisgrenze von 10 IU/ml.
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Als sich eine erhöhte Inzidenz von Rash abzeichnete, wurde das Protokoll durch Hinweise für die Einstufung des Rash abgeändert. Allerdings kam es danach zu wenigen Fällen von Rash.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der primären Analyse wurde eine SVR-Rate von 50% in der PR48-Gruppe und von 75% in der T12PR24-Gruppe angesetzt, wobei ein zweiseitiger t-Test, ein Signifikanzniveau von 5% und eine Stichprobe von 80 Patienten eingesetzt wurden, die pro Gruppe ausgewertet werden konnte, um für eine statistische Power von mindestens 85% zu sorgen, um einen signifikanten Unterschied aufzuzeigen. Die T12PR12-Gruppe war absichtlich kleiner als die anderen drei Gruppen, um eine exploratorische Bewertung einer sehr kurzen Therapiedauer vorzunehmen. Im Analyseplan der Studie war kein Vergleich dieser Gruppe mit der PR48-Gruppe vorgesehen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Während der Studie wurden vier geplante Zwischenanalysen der Sicherheit und Wirksamkeit an vorab festgelegten Meilensteinen durchgeführt, davon eine Analyse nur in Bezug auf die Sicherheit, als 80 Patienten 12 Behandlungswochen abgeschlossen hatten. Für Datenverwaltung und Zwischenanalysen war das Duke Clinical Research Institute zuständig. Danach wurde die Studie entblindet, und der Sponsor Vertex Pharmaceuticals führte Datenanalysen durch. Ein unabhängiges Data Monitoring Committee prüfte die Ergebnisse aller Zwischenanalysen. Das DMC machte Empfehlungen zur Studie, es gab jedoch keine vordefinierten Stoppregeln für die Studie. Das primäre Ergebnis der Studie war anhaltendes virologisches Ansprechen. Ein Vergleich des primären Endpunkts zwischen der Kontrollgruppe und den Telaprevir-basierten Gruppen war in keiner Analyse außer in der abschließenden möglich, weil die Kontrollen noch nicht den Zeitpunkt erreicht hatten, an dem die Rate des anhaltenden virologischen Ansprechens berechnet werden sollte. Anpassungen des P-Werts für die Zwischenanalysen waren daher nicht

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		erforderlich.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angabe
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die ersten 80 Patienten wurden auf vier Gruppen mit Randomisierungsblöcken von 4 randomisiert. Die übrigen 180 Patienten sollten in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die T12PR24-, T12PR48- und PR48-Gruppe randomisiert werden, mit Randomisierungsblöcken von 3. Die Stratifizierung erfolgte nach selbst angegebener Rasse bzw. ethnischer Gruppe (schwarz vs. andere) und Baseline-Gewicht (>75 kg vs. ≤75 kg)
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	keine Angabe
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebotabletten entsprachen den aktiven Telaprevir-Tabletten
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analysen der Wirksamkeit und Sicherheit umfassten Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis einer Prüfmedikation erhalten hatten. Die primäre geplante Analyse, auf der die Stichprobengröße basierte, war der Vergleich der PR48- und der T12PR24-Gruppe. Alle dokumentierten P-Werte sind 2-seitig.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen nach Rasse für SVR
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 263 b) T12PR24: 79, T12PR48: 79, T12PR12: 17, PR48: 75 c) T12PR24: 79, T12PR48: 79, T12PR12: 17, PR48: 75
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 13 Patienten, die nach der Randomisierung ausschieden, lehnten 11 eine Teilnahme ab. 1 Patient wollte teilnehmen, zog jedoch seine Einwilligung zurück, als für die Blutentnahme vor der Verabreichung an Tag 1 kein venöser Zugang geschaffen werden konnte. Dem 1 verbleibenden Patienten konnte eine Prüfmedikation nicht verabreicht werden, weil der Nachweis seiner Eignung am Ende des Aufnahmezeitraums noch nicht vorlag. Den 11 Patienten der T12PR24-Gruppe und den 4 in der T12PR12-Gruppe wurden weiterhin PEG-IFNa-2a und Ribavirin verabreicht, weil kein im Protokoll definiertes virologisches Ansprechen eingetreten war. Auch wenn es bei ihnen später zu einem SVR kam (definiert als nicht nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel 24 Wochen nach Abschluss der Studienbehandlung), wurden sie in der Gesamtzahl der Patienten mit anhaltendem virologischen Ansprechen nicht berücksichtigt.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Juni 2006 bis September 2006. 2 Wochen nach Abschluss der Behandlung (unabhängig davon, ob dieser planmäßig oder vorzeitig erfolgte) war für die Patienten ein Termin zum Sicherheits-Follow-up vorgesehen. Patienten mit nicht nachweisbarem HCV-RNA-Spiegel beim Abschluss der Behandlung hatten 4, 12 und 24 Wochen danach Follow-up-Termine, bei denen der HCV-RNA-Spiegel gemessen wurde. Bei Patienten mit nachweisbarem HCV-RNA-Spiegel war kein weiteres Follow-up erforderlich.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

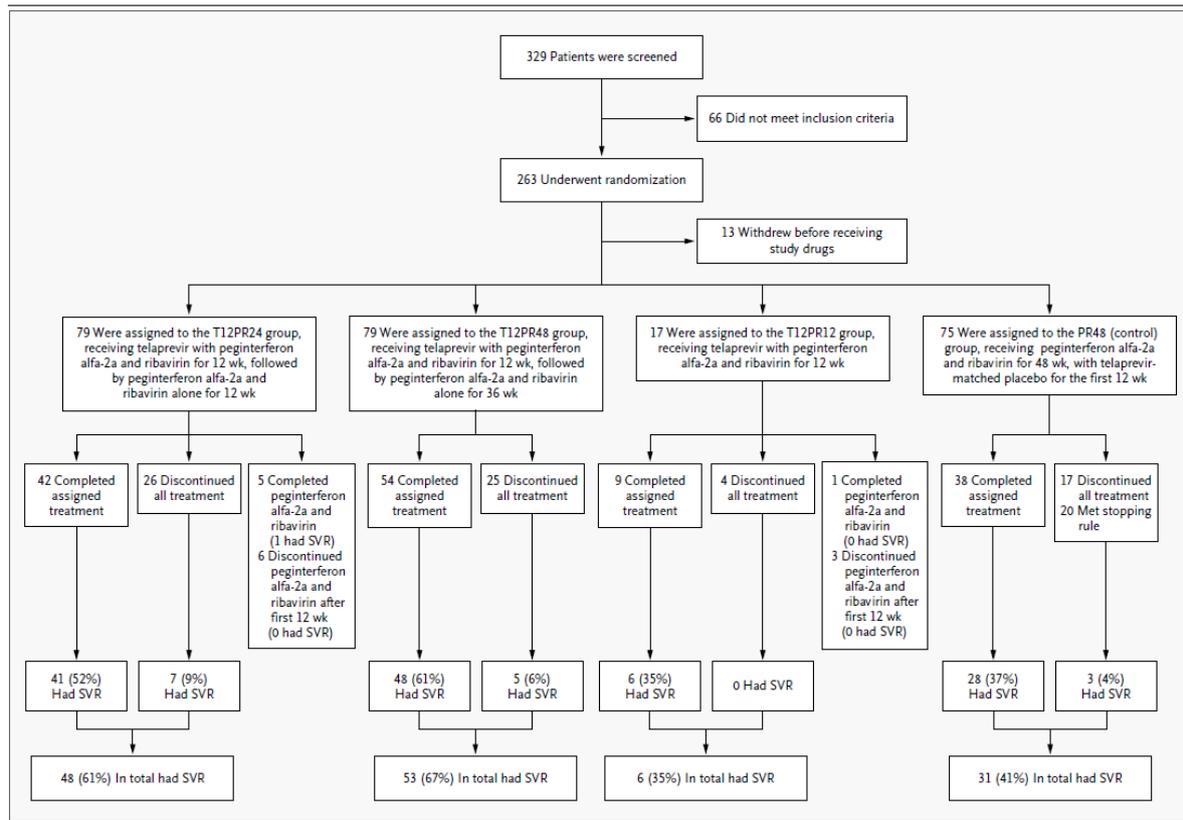


Abbildung 59: Patientenfluss der Studie McHutchison 2009a

Tabelle 4-280 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Meyer-Wyss 2006

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit der Kombination von RBV entweder mit PEG-IFN 1,0 oder mit 1,5 µg/kg Körpergewicht zur Behandlung von Interferon(IFN)-naiver Patienten mit chronischer Hepatitis C.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	offen, randomisiert, Verhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zuvor unbehandelte Patienten</li> <li>- 18-65 Jahre alt</li> <li>- mittels Biopsie bestätigte (innerhalb ≤12 Monate) chronische Hepatitis C</li> <li>- Fibrose mit bis zu mäßigem Schweregrad (Metavir-Score ≤F2 nach Ermessen des lokalen Leberpathologen in jedem teilnehmenden Zentrum)</li> <li>- erhöhter Alaninaminotransferase-Spiegel (ALT; zu mindestens zwei Zeitpunkten, die mindestens 6 Monate auseinander liegen)</li> <li>- HCV-RNA-positives Serum (Amplicor<sup>®</sup> HCV Monitor<sup>™</sup>, Roche Diagnostics (Schweiz) AG; Nachweisgrenze 600 Kopien/ml)</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Aufnahme in die vorliegende Studie</li> <li>- schwangere bzw. stillende Frauen</li> <li>- positiver Status bezüglich des humanen Immundefizienz-Virus (HIV)</li> <li>- andere Lebererkrankung als chronische Hepatitis C</li> <li>- erhöhter Nüchternblutglukose-Spiegel</li> <li>- auffällige Werte des schilddrüsenstimulierenden Hormons</li> <li>- Hämophilie oder Hämoglobinopathie</li> <li>- bekannte, bereits bestehende Erkrankung,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die die Teilnahme an der Studie und ihren Abschluss durch den Patienten beeinträchtigen könnte Hierzu gehörte eine Anamnese mit schweren psychiatrischen Störungen, Trauma des zentralen Nervensystems oder aktiven Anfallsleiden, signifikanten kardiovaskulären, pulmonalen oder retinalen Erkrankungen, klinisch manifestierter Gicht, Substanzmissbrauch, chronischer systemischer Verabreichung von Steroiden oder anderen Immunsuppressiva oder eine immunologisch vermittelte Krankheit.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	18 Zentren in der Schweiz
<b>5</b>	<p>Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>PEG-IFNa-2b 1,0 µg/kg Körpergewicht s.c. einmal pro Woche plus orales RBV 400 mg zweimal am Tag (vor-/nachmittags) über 24 Wochen (Genotyp 2 oder 3) bzw. über 48 Wochen (Genotyp 1 und andere). PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg Körpergewicht s.c. einmal pro Woche plus orales RBV 400 mg zweimal am Tag (vor-/nachmittags) über 24 Wochen (Genotyp 2 oder 3) bzw. über 48 Wochen (Genotyp 1 und andere).</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	<p>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</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> SVR, definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze am Ende des Follow-up-Zeitraums, d. h. 24 Wochen nach Abschluss der Behandlung.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- virologisches Ansprechen zu Beginn und am Ende der Behandlung, d. h. in Woche 8 und 24 (Genotyp 2/3) bzw. 48 (andere Genotypen als 2/3)</li> <li>- Breakthrough und Relapse, d. h. Wiederauftreten von HCV-RNA während der Therapie und des Follow-up</li> </ul> <p><u>Weitere Endpunkte:</u> Sicherheit und Verträglichkeit, anhand unerwünschter klinischer Ereignisse bzw. auffälliger Laborwerte.</p> <p>Termine waren vorgesehen bei Baseline, nach 1, 2, 4 sowie 8 Behandlungswochen, danach in 4-wöchigen Abständen bis zum Ende der Behandlung und schließlich 4 und 24 Wochen nach Abschluss der Behandlung. Bei jedem Termin wurden Laborproben (Hämatologie,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Blutchemie) unter Verwendung von Standardmethoden im Labor des lokalen Krankenhauses analysiert. Serum-HCV-RNA wurde bei Baseline, nach 1, 2, 4 und 8 Behandlungswochen, am Ende der Behandlung (d. h. in Woche 24 bzw. 48 Woche) sowie am Ende des 24-wöchigen medikamentenfreien Follow-up-Zeitraums bestimmt. Die HCV-RNA wurde zentral bestimmt mittels quantitativer Polymerasekettenreaktion (PCR; Amplicor HCV Monitor<sup>TM</sup>; Nachweisgrenze 600 Kopien/ml; Institut für medizinische Mikrobiologie, Universität Basel, Schweiz). Bei jedem Termin wurden die Patienten in strukturierter Form nach eventuellen spezifischen, häufig zu beobachtenden bzw. zu erwartenden Nebenwirkungen der Prüfmedikation befragt, wie z. B. grippeähnliche Symptome, Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen/Durchfall, Schwindel, Depression und Haarausfall. Ferner wurden spontan gemeldete UE dokumentiert. Der Schweregrad von Laborwert-UE wurde anhand einer leicht modifizierten Toxizitäts-Bewertungsskala der WHO eingestuft.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Aufgrund von Erfahrungen aus früheren Studien wurde eine etwa paritätische Verteilung von Patienten erwartet, die mit den Genotypen 1/4 bzw. 2/3 infiziert waren. Entsprechend der Literatur wurde für die PEG-IFN-Dosis von 1,5 µg/kg kgvon einer allgemeinen SVR-Rate in einer Größenordnung von 60% ausgegangen. Es wurde berechnet, dass für den Nachweis einer Differenz von 20% zwischen den beiden PEG-IFN-Dosen (d. h. eine SVR-Rate von 40% bei PEG-IFN 1,0 µg/kg kgund RBV) 240 Patienten in die Studie aufgenommen werden müssten, um unter Berücksichtigung eines Alphafehlers von 0,05 eine Power von 80% zu erzielen.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	zentrale Randomisierung
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	10er Blöcke

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	zentrale Randomisierung
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	zentrale Randomisierung
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Sicherheitsanalyse umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikationen erhielten. Es wurden Wirksamkeitsdaten für die Intention-To-Treat-Population analysiert. Ferner wurde eine Per-Protocol-Analyse durchgeführt. Da praktisch kein Unterschied zwischen den Ergebnissen der beiden Analysetypen bestand, werden nur die Per-Protocol-Daten präsentiert. Fehlende HCV-RNA-Werte wurden auf Worst-Case-Basis behandelt, d. h. sie wurden behandelt, als ob sie oberhalb der Nachweisgrenze geblieben wären. Patienten mit fehlenden Werten und vorzeitige Abbrecher der Studie wurden daher zu den entsprechenden Zeitpunkten nach dem Ausscheiden wie Fälle von Therapieversagen eingeordnet – unabhängig vom Grund des Abbruchs. Wenn bei einem Patienten während der Studie ein bestimmtes UE mehrfach und mit unterschiedlichen Schweregraden auftrat, wurde der Analyse der höchste Schweregrad zugrunde gelegt. Baseline-Merkmale und Behandlungsunterschiede zwischen den Gruppen wurden ggf. mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, des zweiseitigen exakten Fisher-Tests oder des Wilcoxon-Rangsummentests analysiert. Es wurde ein p-Wert von $\leq 0,05$ gewählt, um statistische Signifikanz anzuzeigen. Alle statistischen Analysen erfolgten mit Hilfe von

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		STATISTICA (edition 1999, StatSoft Inc, Tulsa, OK, USA).
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	keine Angabe
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg kg: 119 vs. PEG-IFNa-2b 1,0 µg/kg kg: 120 b) PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg kg: 112 vs. PEG-IFNa-2b 1,0 µg/kg kg: 115 c) PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg kg: 112 vs. PEG-IFNa-2b 1,0 µg/kg kg: 115
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	November 2000 bis Juni 2002.  Nach Abschluss des aktiven Behandlungszeitraums fand ein 24-wöchiges Follow-up der Patienten ohne Behandlung statt
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

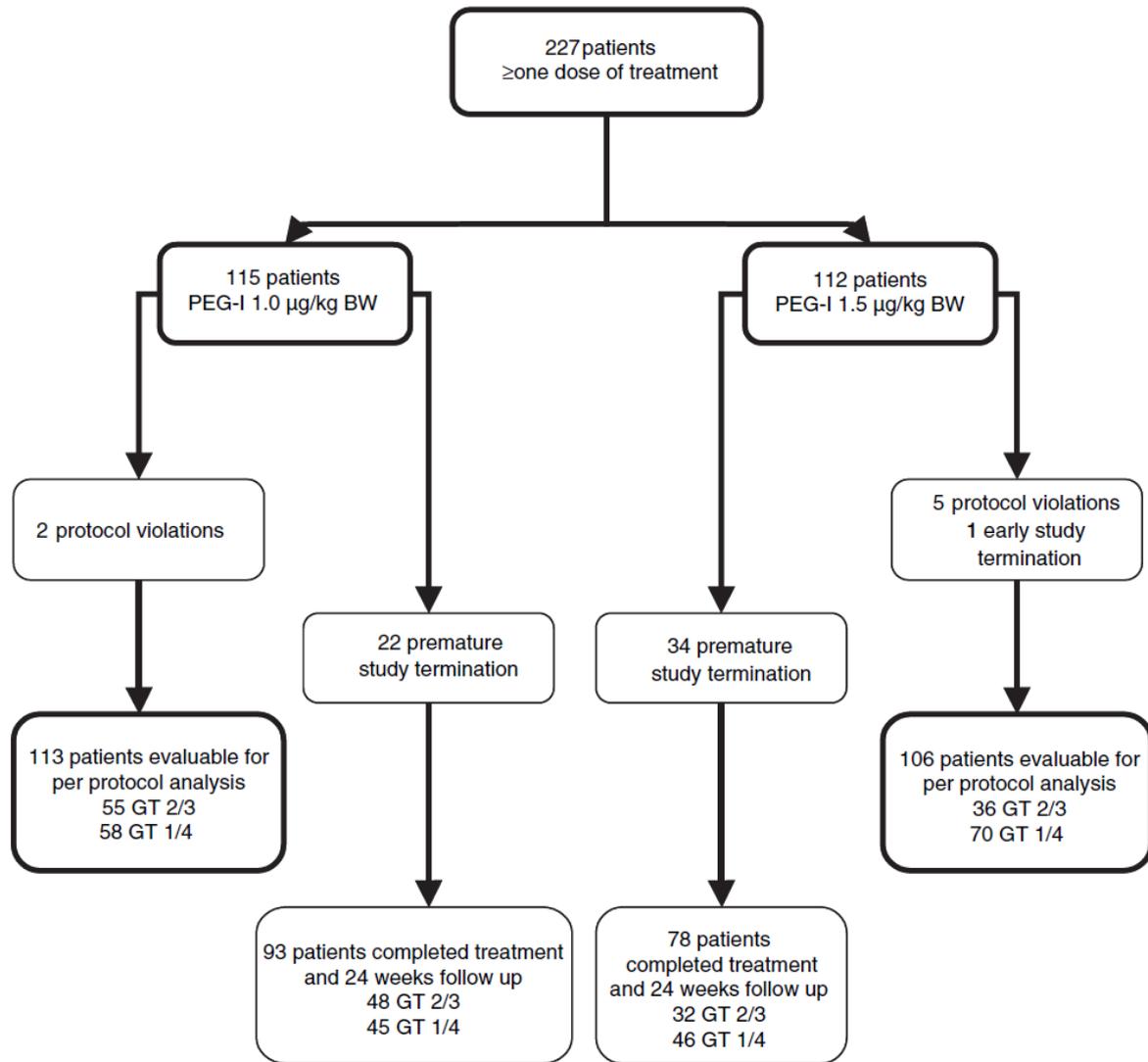


Abbildung 60: Patientenfluss der Studie Meyer-Wyss 2006

Tabelle 4-281 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Nelson 2010

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit/Sicherheit von Albinterferon alfa-2b (albIFN), einem neuartigen, lang wirksamen, genetischen Fusionspolypeptid aus rekombinantem humanem Albumin und Interferon alfa-2b, bei Patienten mit chronischem Hepatitis C-Virus (HCV) vom Genotyp 2/3.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Aktiv kontrollierte Phase-III-Studie
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab keine Änderung der geplanten Analyse nach der DMC-Modifikation bei der Gruppe mit albIFN 1.200 µg.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erwachsene</li> <li>- chronische HCV-Infektion mit Genotyp 2 oder 3</li> <li>- keine vorherige IFNa-Therapie</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dekompenzierte Lebererkrankung oder chronische Lebererkrankungen anderer Ursache</li> <li>- Thrombozytopenie (90.000 Thrombozyten/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Neutropenie (1.500 Neutrophile/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- moderate bis schwere psychiatrische Erkrankung in der Anamnese</li> <li>- immunologisch vermittelte Erkrankung</li> <li>- unkontrollierte Schilddrüsenerkrankung</li> <li>- Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus oder humanen Immundefizienz-Virus</li> <li>- signifikante Begleiterkrankung oder Alkohol- oder Drogenabhängigkeit</li> <li>- Bei allen Patienten musste in den 2 Jahren vor Aufnahme in die Studie eine Leberbiopsie durchgeführt worden sein.</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	136 Zentren weltweit, u. a. Asien (37 Zentren, 271 Patienten), Australien (16 Zentren, 72 Patienten), Europa (39 Zentren, 247 Patienten), Nordamerika (39 Zentren, 313 Patienten) und Südamerika (5 Zentren, 29 Patienten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFNa)-2a 180 g/Woche oder albIFN 900 oder 1.200 g alle 2 Wochen über 24 Wochen, jeweils mit Ribavirin oral 800 mg/Tag verabreicht.
6	<b>Zielkriterien</b>	
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	<p>Primärer Endpunkt: Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) (HCV-RNA-Spiegel, 15 IU/ml in Woche 48). Sekundäre Endpunkte nicht ausdrücklich erwähnt. Dokumentierte Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rasches virologisches Ansprechen</li> <li>- Ansprechen am Ende der Behandlung</li> <li>- Relapse</li> <li>- UE</li> </ul> <p>Die Serum-HCV-RNA-Spiegel wurden mittels Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (COBAS AmpliPrep/ COBAS TaqMan HCV-Test, F. Hoffmann-La Roche AG, Nachweisgrenze, 15 IU/ml; untere Grenze der Quantifizierbarkeit, 43 IU/ml) in den Wochen 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 und 24 während der Behandlungsphase und in den Wochen 28, 36 und 48 nach der Behandlung gemessen. Die Sicherheit wurde anhand körperlicher Untersuchung und Laboruntersuchungen während der Behandlungsphase über 12 Wochen beurteilt sowie über weitere Wochen nach Abschluss der Therapie, um das Abklingen möglicher laufender UE zu dokumentieren</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es waren mindestens 306 Patienten pro Behandlungsgruppe für die Randomisierung und Behandlung in dieser Studie vorgesehen. Unter der Annahme einer SVR-Rate von 77,2% für jede Behandlungsgruppe auf Grundlage einer Metaanalyse historischer Daten ergab diese Stichprobengröße eine Power von 90%, um die Nichtunterlegenheit jedes einzelnen albIFN-Dosisniveaus im Verhältnis zu PEG-IFNalpha-2a mit einem Nichtunterlegenheitsbereichs von 12% und einem einseitigen Gesamt- $\alpha$ -Signifikanzwert von 0,025 (angepasst an mehrere Dosen) nachzuweisen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von	Für die Überprüfung der Sicherheitsdaten

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	während der Studie war ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC) verantwortlich. Keine Stoppregeln angegeben
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	zentrale Randomisierungsliste (IVRS)
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	stratifiziert nach Genotyp (2 oder 3) und Serum-HCV-RNA-Konzentration bei Baseline ( $\geq 800.000$ IU/ml oder $< 800.000$ IU/ml); 3er Blöcke
<b>9</b>	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	IVRS
<b>10</b>	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?	Eine zentrale Randomisierung teilte die Patienten mittels eines IVRS zu
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Eine Per-Protokoll-Analyse umfasste Patienten, welche die mittels Randomisierung zugewiesene Behandlung erhielten, wichtige Aufnahmekriterien erfüllten und die Behandlung sowohl mit der IFN- als auch der Ribavirin-Komponente der Therapie zu 80% oder mehr einhielten und bei denen keine SVR-Daten fehlten. Die Sicherheitsanalysen wurden mit der „As-treated“-Population durchgeführt, um mit 1 Patienten umzugehen, der auf PEG-IFNalpha-2a randomisiert worden war und durchweg albIFN 900 $\mu$ g erhielt.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Darüber hinaus wurde das Vorliegen von SVR über eine multivariate logistische Regression mittels eines automatisierten Rückwärtsselektionsansatzes als Funktion der Behandlungsgruppe modelliert; Genotyp; Geschlecht; Gewicht $\geq 75$ kg; Body-Mass-Index $< 25$ , 25-29 oder $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ; Alter ( $\geq 45$ Jahre); Alaninaminotransferase-Spiegel $> 1,5$ -fache der oberen Normgrenze; $\gamma$ -Glutamyl-

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Transpeptidase-Spiegel kleiner oder gleich der oberen Normgrenze; fortgeschrittene Fibrose (F3-F4); asiatischer Raum gegenüber der übrigen Welt; Hispanic/Latino-Ethnizität; Baseline-HCV-RNA-Spiegel <400.000, 400.000-799.999 oder ≥800.000 IU/ml; Insulinresistenz (Bewertung der Insulinresistenz mittels Homöostase-Modell, >2); Steatose.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 932 b) Gruppe mit PEG-IFNa 180 µg/Woche: 309* Für albIFN 900 µg q2wk: 313 Für albIFN 1.200 µg q2wk: 310 c) Gruppe mit PEG-IFNa 180 µg/Woche: 310 Für albIFN 900 µg q2wk: 312 Für albIFN 1.200 µg q2wk: 310  * „As treated“, ein Patient wurde auf PEG-IFNa 180 µg randomisiert, erhielt aber alle 2 Wochen albIFN 900 g
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Februar 2007 - Oktober 2008 Follow-up-Untersuchung 24 Wochen nach Ende der Behandlung zur SVR-Beurteilung
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

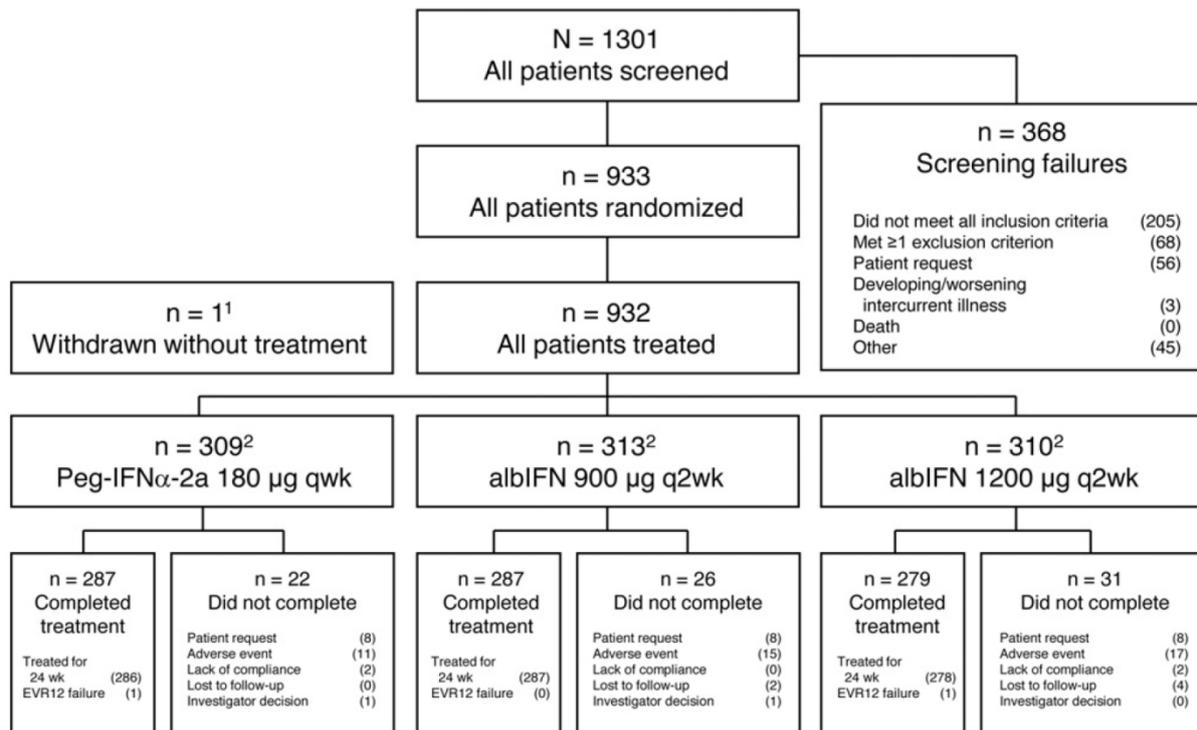


Abbildung 61: Patientenfluss der Studie Nelson 2010

Tabelle 4-282 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Nevens 2010

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit von pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFN $\alpha$ ) -2a im Vergleich zu IFN $\alpha$ -2a, in Kombination mit Ribavirin, bei Patienten mit zuvor unbehandelter und rezidivierender chronischer Hepatitis C
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	multizentrische, prospektive, randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 18</math> Jahre alt</li> <li>- Serologischer Nachweis einer chronischen Hepatitis C-Infektion durch einen Anti-HCV-Antikörpertest</li> <li>- Serum-HCV-RNA quantifizierbar bei <math>&gt;1.000</math> IU/ml</li> <li>- Erhöhte Serum-ALT-Aktivität (<math>\geq</math>ULN)</li> <li>- Die Patienten hatten entweder zuvor keinerlei Behandlung erhalten oder einen Relapse während oder nach einer früheren Behandlung erlitten. Rückfällige mussten eine der folgenden Bedingungen erfüllen: (1) nicht nachweisbare HCV-RNA während der Therapie und Rückkehr zu positiver HCV-RNA während oder nach der Therapie oder (2) normale ALT-Werte während der Therapie und Rückkehr zu auffälligen ALT-Werten während oder nach der Therapie</li> <li>- Chronische Lebererkrankung, die mit einer chronischen Hepatitis C-Infektion gemäß einer in den vergangenen 18 Monaten erhaltenen Biopsie im Einklang steht</li> <li>- Kompensierte Lebererkrankung (Klasse A gemäß der klinischen Child-Pugh-Klassifikation)</li> <li>- Negativer Urin- oder Blut-Schwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter</li> <li>- Alle fruchtbaren Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die Ribavirin erhalten,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>müssen während der Behandlung und über 6 Monate nach Ende der Behandlung zwei Formen der wirksamen Empfängnisverhütung anwenden</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>- Männliche Partner von schwangeren Frauen</li> <li>- Behandlung mit einer systemischen antineoplastischen oder immunmodulatorischen Therapie in den 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation</li> <li>- Anderes Studienmedikament in den 6 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation</li> <li>- Vorgeschichte einer anderen Erkrankung als HCV, die mit chronischen Lebererkrankungen verbunden ist, oder andere Hinweise auf eine solche, oder schwere psychiatrische Erkrankung, insbesondere Depression</li> <li>- Nachweis eines hepatozellulären Karzinoms, Serum-AFP &gt;100 ng/ml</li> <li>- Positiver Test beim Screening auf Anti-HAV-IgM-Ak, HBsAg, Anti-HBc-IgM-Ak, Anti-HIV-Ak</li> <li>- Hämoglobin &lt;11 g/dL bei Frauen bzw. &lt;12 g/d bei Männern beim Screening bzw. alle Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Anämie bei Baseline</li> <li>- Neutrophilenzahl &lt;1.500 Zellen/mm<sup>3</sup> oder Thrombozytenzahl &lt;90.000 Zellen/mm<sup>3</sup> beim Screening</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	46 belgische akademische und nicht-akademische Zentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Gruppe A (n = 230)</b> subkutane Injektionen von PEG-IFNa-2a (40 kDa) (PEGASYS<sup>®</sup>, Roche, Basel, Schweiz) 180 µg/Woche plus Ribavirin (COPEGUS<sup>®</sup>, Roche, Basel, Schweiz)</p> <p><b>Gruppe B (n = 213)</b> subkutane Injektionen von Interferon alfa-2a (Roferon<sup>®</sup>-A, Roche, Basel, Schweiz) 6 Millionen IU dreimal pro Woche in den ersten 8 Wochen und danach 3 Millionen IU dreimal pro Woche plus Ribavirin (COPEGUS<sup>®</sup>, Roche, Basel, Schweiz)</p> <p>Ribavirin wurde in beiden Behandlungsgruppen oral in einer Dosis von</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>1.000 bzw. 1.200 mg/Tag (für Patienten mit einem Körpergewicht &lt;75 bzw. ≥75 kg) verabreicht. Die Behandlungsdauer betrug für alle Patienten 48 Wochen, mit Ausnahme der zuvor unbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp 2/3, die eine Behandlung von 24 Wochen erhielten.</p> <p>Ein behandlungsfreier Follow-up-Zeitraum von 24 Wochen schloss die Studie ab.</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	<p>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</p>	<p><b>Primärer Endpunkt:</b> Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Rate des anhaltenden virologischen Ansprechens (SVR) (Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer Serum-HCV-RNA 24 Wochen nach Ende der Behandlung), gemäß der Bewertung mittels qualitativer PCR (Roche Amplicor™ HCV-Test , V2.0 (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ, USA); Nachweisgrenze 50 IU/ml)</p> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anhaltende biochemische Reaktionsrate</li> <li>- Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HDV-RNA in Woche 12, 24 und 48</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- UE</li> <li>- Veränderungen der Hämoglobinwerte</li> <li>- Ergebnisse der andere Labortests</li> </ul> <p>Qualitative HCV-RNA-Messungen wurden in den Wochen 12, 24 und 48 des Behandlungszeitraums und in Woche 24 des Follow-up vorgenommen (Roche Amplicor™ HCV-Test , V2.0, wie oben)</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Um eine Verbesserung der SVR-Raten von 30-40% für die Gruppe mit PEG-IFNa-2a plus Ribavirin gegenüber der Gruppe Interferon alfa-2a plus Ribavirin mit einer Power von 2: 80% und einem Signifikanzniveau von 4,8% zu erkennen, war eine Stichprobengröße von 178 Patienten pro Gruppe erforderlich. Um die Verdünnung der Behandlungseffekte durch Protokollverstöße und Drop-outs (wurde bei 20% der rekrutierten Patienten erwartet) zu vermeiden,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		war eine Stichprobengröße von 224 Patienten pro Gruppe notwendig.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angabe
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Status vor der Behandlung (zuvor unbehandelt, Relapse nach Interferon-Monotherapie oder Relapse nach Kombinationstherapie von Interferon plus Ribavirin), Leberzirrhose-Stadium (An- oder Abwesenheit) und Studienzentrum stratifiziert
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	keine Angabe
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Das Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlungen in beiden Gruppen. Diese Analyse erfolgte unter Verwendung zweiseitiger Hypothesentests: die Nullhypothese besagte die Gleichheit der beiden Behandlungsgruppen für den getesteten Parameter, während die alternative Hypothese einem Unterschied in beide Richtungen entsprach.  Alle primären und sekundären Wirksamkeitsanalysen wurden mit der ITT-Population durchgeführt. Kategoriale Variablen für paarweise Behandlungsvergleiche wurden mit dem

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Cochran-Mantel-Haenszel-Test analysiert und waren nach Status vor der Behandlung, Zirrhose-Status, HCV-Genotyp und Baseline-Viruslast stratifiziert. Schrittweise logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um die Beziehung zwischen Prädiktoren für einen Relapse und früherem Behandlungsstatus, HCV-RNA-Status in Woche 12 und 24, Alter, Body-Mass-Index (BMI), Zirrhose-Status, Baseline-Viruslast und ALT-Spiegel zu untersuchen. Alle statistischen Tests wurden mit dem 5%-Signifikanzniveau durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen waren laut Protokoll geplant, um die Wirksamkeit von PEG-IFN $\alpha$ -2a bei Relapser gegenüber zuvor unbehandelten Patienten zu beurteilen.
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Gruppe A: 230 Gruppe B: 213  b) Gruppe A: 230 Gruppe B: 213  c) Nicht ausdrücklich angegeben
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine ausreichenden Angaben
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	3. Oktober 2000 bis 7. Januar 2003 Follow-up-Zeitraum von 24 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

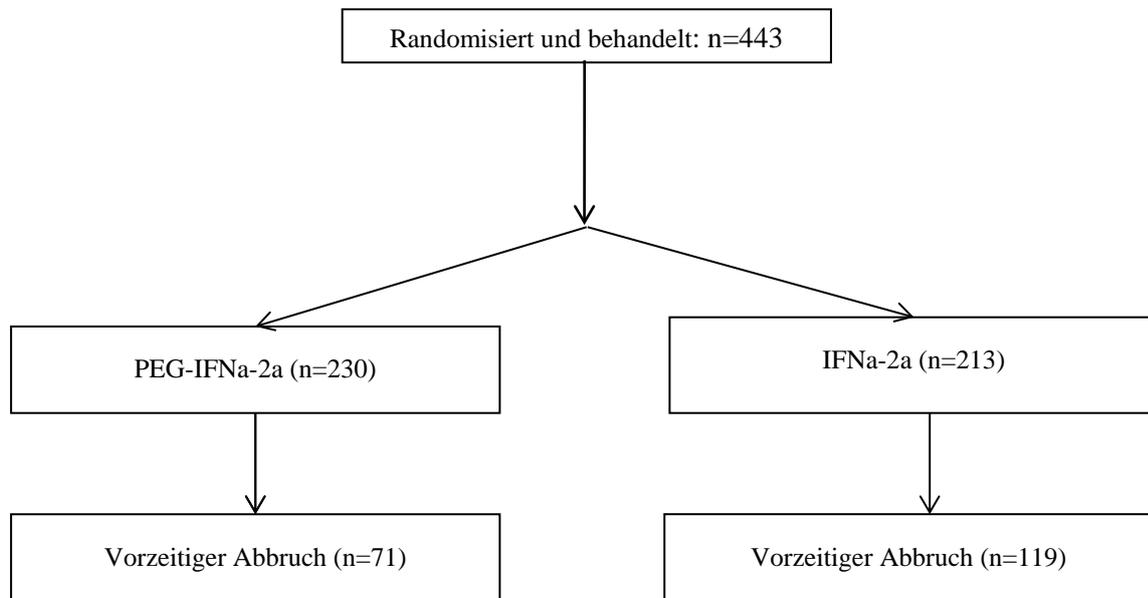


Abbildung 62: Patientenfluss der Studie Nevens 2010

Tabelle 4-283 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Nimer 2012

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie war es, prospektiv den Einfluss einer Vitamin-D-Supplementation auf das Ergebnis (SVR) der Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C mit HCV-Genotyp 2-3 zu beurteilen
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, randomisierte Studie Geplantes Randomisierungsverhältnis nicht angegeben
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter 18-65 Jahre</li> <li>- Chronische HCV-Infektion mit Genotyp 2 oder 3</li> <li>- Keine vorherige Behandlung der Hepatitis C</li> <li>- Seronegativ für Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-A-Virus und HIV-Infektion</li> <li>- Absolute Neutrophilenzahl &gt;1.500/mm<sup>3</sup></li> <li>- Thrombozytenzahl &gt;90.000/mm<sup>3</sup></li> <li>- Normaler Hämoglobinwert</li> <li>- Schriftliche Einwilligungserklärung</li> </ul> <u>Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dekompensierte Lebererkrankung (Zirrhose mit Child-Pugh-Score &gt;9)</li> <li>- Klinisch signifikante Lebererkrankungen anderer Ursache</li> <li>- Vorhandensein eines Leberzellkarzinoms</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	2 Zentren in Israel.
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Zwei Behandlungsgruppen: PEG-IFNa-2a (180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion) plus Ribavirin oral (800 mg/Tag) über 24 Wo. PEG-IFNa-2a (180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion) plus Ribavirin oral (800 mg/Tag) mit Vitamin D über 24 Wo. Vitamin D3 wurde der Behandlungsgruppe als orale Tropfen mit einer Dosis von 2.000 IU/Tag (10 Tropfen) über 12 Wochen

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		vor Einleitung der antiviralen Behandlung gegeben, bis der Serumspiegel >32 ng/ml erreichte.
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Nachweis des Einflusses von Vitamin D auf die virale Reaktion in Woche 24 nach der Behandlung (SVR, definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA).</p> <p>Keine ausdrückliche Erwähnung <u>sekundärer Endpunkte</u>. Die folgenden Variablen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rasches virologisches Ansprechen, definiert als Plasma-HCV-RNA, die in Woche 4 nicht nachweisbar ist</li> <li>- vollständiges virologisches Ansprechen, definiert als Plasma-HCV-RNA, die in Woche 12 nicht nachweisbar ist</li> <li>- Ansprechen (nicht nachweisbare HCV-RNA-Spiegel) in Woche 24 der Behandlung;</li> <li>- Ansprechen am Ende der Behandlung (ETR);</li> <li>- Rate der Relapser, definiert als Patienten mit ETR, die während des Follow-up positiv auf HCV-RNA getestet wurden;</li> <li>- Breakthrough-Rate, definiert als eine Erhöhung des HCV-RNA-Spiegels um 1 log<sub>10</sub>-Einheit im Vergleich zum niedrigsten Wert.</li> <li>- Biochemische Beurteilungen</li> <li>- UE</li> <li>- Körperliche Untersuchung</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	keine Angabe
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angabe
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach ethnischer Gruppe (d. h. russisch/jüdisch/arabisch)
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte	keine Angabe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) bis c) nicht angegeben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Ergebnisse wurden als Mittelwert $\pm$ SD ausgedrückt. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen wurde für kategoriale Variablen mit dem $\chi^2$ -Test und für kontinuierliche Variablen mit dem Mann-Whitney-Rangsummentest beurteilt. Die Spearman-Korrelation wurde verwendet, um Korrelationen zwischen Variablen auszudrücken. Der primäre Studienendpunkt war der Nachweis eines Einflusses von Vitamin D auf die virale Reaktion in Woche 24 nach der Behandlung. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Mithilfe einer logistischen Regressionsanalyse wurde unabhängige Variablen dokumentiert, die als Prädiktoren der SVR dienten. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 50 b) und c); 20 mit Vitamin D, 30 ohne Vitamin D
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Kein Patient brach die Behandlung ab.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Patienten wurden bis zu 24 Wochen nach Ende der Behandlung beobachtet.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

Keine ausreichenden Informationen zur Darstellung eines Flow-Chart.

Tabelle 4-284 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Pianko 2011

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Albinterferon alfa-2b (albIFN) alle 4 Wochen bei chronischer Hepatitis C des Genotyps 2/3
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte, offene Phase-IIb-Dosisfindungsstudie, Verhältnis: 3:4:4:4
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Design beinhaltete die Möglichkeit der Bewertung von albIFN 1.800 Iq q4wk (und zusätzlichen PEG-IFNa-2a-Kontrollen, was zu einer Gesamt-Randomisierung von 5:4:4:4:4 führte) nach einer Zwischenüberprüfung der 6-Monats-Daten zu den niedrigeren Dosen durch das Data Monitoring Committee. Diese Möglichkeit wurde wegen der erwarteten Abwesenheit eines zusätzlichen Wirksamkeitsnutzens der höchsten albIFN-Dosierung nicht genutzt, und deshalb wurden lediglich die drei niedrigeren Dosierungen untersucht.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- erwachsene Patienten</li> <li>- Alter von <math>\geq 18</math> Jahren</li> <li>- chronische HCV-Genotyp 2 oder 3-Infektion</li> <li>- hat bisher keine IFNa-Therapie erhalten.</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dekompenzierte Lebererkrankung oder chronische Lebererkrankungen anderer Ursache</li> <li>- Thrombozytopenie (<math>&lt; 90.000</math> Thrombozyten/<math>\text{mm}^3</math>)</li> <li>- Neutropenie (<math>&lt; 1.500</math> Neutrophile/<math>\text{mm}^3</math>)</li> <li>- moderate bis schwere psychiatrische Erkrankung in der Anamnese</li> <li>- immunologisch vermittelte Erkrankung</li> <li>- unkontrollierte Schilddrüsenerkrankung</li> <li>- klinische Hinweise auf bereits bestehende interstitielle oder sonstige schwere Lungenerkrankungen (laut Lungenfunktionstests und Thoraxröntgen beim Screening)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus oder HIV</li> <li>- signifikante Begleiterkrankung oder Alkohol- oder Drogenabhängigkeit</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	53 Zentren in 10 Ländern (Australien, Kanada, Deutschland, Indien, Italien, Polen, Spanien, Taiwan, Thailand und Großbritannien)
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktive Kontrolle mit PEG-IFNa-2a (PEGASYS; Hoffmann-La Roche Inc, Basel, Schweiz) 180 µg einmal wöchentlich (24 subkutane Injektionen)</li> <li>- albIFN 900, 1.200 und 1.500 µg q4wk (sechs subkutane Injektionen/Gruppe)</li> <li>- Alle Patienten: orales RBV 800 mg/Tag in zwei separaten Dosen (RIBASPHERE; Three Rivers Pharmaceuticals, Warrendale, PA, USA)</li> </ul>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR), definiert als HCV-RNA &lt; Nachweisgrenze (LOD, 20 IU/ml) 24 Wochen nach Abschluss der Therapie. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rasches virologisches Ansprechen (RVR) in Woche 4, definiert als HCV-RNA &lt; Grenze der Quantifizierbarkeit (LOQ; 43 IU/ml);</li> <li>- Frühzeitiges virologisches Ansprechen (EVR) in Woche 12, definiert als HCV-RNA &lt; LOQ oder &gt;2-log HCV-RNA-Abnahme;</li> <li>- Ansprechen am Ende der Behandlung (ETR), definiert als HCV-RNA &lt; LOD am Ende der Behandlung</li> </ul> <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einhaltung der Therapie</li> <li>- UE</li> <li>- Pulmonale UE</li> </ul> <p>Beurteilungen der HCV-RNA wurden bei allen Patienten bei Baseline, in den Wochen 1, 2, 4, 12 und 24 der Behandlung sowie in den Wochen 4, 12 und 24 nach der Behandlung durchgeführt. Eine intensive Untersuchung der Viruskinetik wurde in einer Untergruppe von 38 Patienten durchgeführt, wobei Proben 12 und 24 h nach Verabreichung der Dosis sowie nach 3 und 8</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tagen und 2, 3, 4, 6, 8, 10 und 12 Wochen genommen wurden. Alle Proben wurden an Injektionstagen vor der Dosis genommen. Die Sicherheit wurde anhand körperlicher Untersuchung und Labortests während der Behandlung und über 24 Wochen nach Abschluss der Therapie beurteilt, um das Abklingen möglicher laufender UE zu dokumentieren.</p> <p>Die Bewertung der HCV-RNA-Spiegel wurde mittels Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion durchgeführt (COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan® HCV-Test mit CE-Kennzeichnung, Roche Diagnostics, Basel, Schweiz).</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Da es das primäre Ziel der Studie war, die Sicherheit und Verträglichkeit der albIFN-q4wk-Regimes zu beurteilen, wurde die Stichprobengröße auf Grundlage der Teststärke zur Erkennung behandlungsbedingter UE gewählt und nicht auf der statistischen Power für Hypothesentests. Mit 100 Patienten pro albIFN-Behandlungsgruppe betrug die Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung <math>\geq 1</math> UE mit einem zugrunde liegenden Rate von 2% mehr als 80%.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für die ständige Überprüfung der Sicherheitsdaten während der Studie war ein unabhängiges Data Monitoring Committee verantwortlich. Keine Stoppregeln angegeben
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	zentrale Randomisierung, Randomisierungsliste wurde mittels eines IVRS erstellt
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	stratifiziert nach HCV-Genotyp (2 oder 3) und Serum-HCV-RNA-Spiegel vor der Behandlung ( $\leq$ oder $>800.000$ IU/ml)
<b>9</b>	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	IVRS
<b>10</b>	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?	Randomisierungsnummern wurden Anrufern nicht mitgeteilt und mithilfe des folgenden Verfahrens generiert, um sicherzustellen, dass die Behandlungszuteilung unvoreingenommen war: Es wurde eine

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierungsliste für die Patienten vom IVRS-Anbieter mit einem validierten System produziert, bei dem die zufällige Zuordnung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern automatisch erfolgte. Diese Randomisierungsnummern waren mit den verschiedenen Behandlungsgruppen verknüpft, die wiederum mit Medikationsnummern verknüpft waren. Eine separate Randomisierungsliste für die Medikation wurde vom Novartis Drug Supply Management mit einem validierten System erstellt, bei dem die zufällige Zuordnung von Medikationsnummern zu Medikamentenpackungen, die die jeweiligen Studienmedikamente enthielten, automatisch erfolgte. Das Randomisierungsschema für Patienten wurde von einem Mitglied der Novartis Biostatistics Quality Assurance Group überprüft und genehmigt.</p>
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	<p>a) Nein b) Nein c) Nein</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle Analysen wurden in der Intention-to-treat(ITT)-Population vorgenommen, definiert als die Untergruppe aller randomisierten Patienten, die <math>\geq 1</math> Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten. Die Einhaltung der IFN- und RBV-Therapie wurde als erhaltene/geplante Gesamtdosis berechnet (auf Basis der geplanten 24-wöchigen Behandlung mit der vollen Dosis) und als Prozentsatz ausgedrückt. Alle statistischen Tests erfolgten zweiseitig und mit dem 5%-Signifikanzniveau. Alle Analysen wurden mit der Statistiksoftware SAS 9 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt. Das SVR und die SVR-Raten bei der Behandlung für jede Behandlungsgruppe und die Unterschiede zwischen den einzelnen albIFN-Gruppen und der PEG-IFNa-2a-Gruppe wurden mit 95%-Konfidenzintervallen geschätzt. Statistische Tests wurden mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test durchgeführt (oder dem exakten Fisher-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Test, wenn >20% der erwarteten Zellzahlen der Kontingenztabelle <5 waren). Die Sicherheit wurde angegeben, und Gesamt-Vergleiche erfolgten nach Behandlungsgruppe.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	SVR-Raten nach Patientensubgruppe RVR und SVR nach genetischer IL28B-Variation
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 391 b) PEG-IFNa-2a: 78, albIFN 900: 102, albIFN 1.200: 103, albIFN 1.500: 105 c) PEG-IFNa-2a: 78, albIFN 900: 102, albIFN 1.200: 103, albIFN 1.500: 105
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Oktober 2008 - Mai 2009 Follow-up von 24 Wochen
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

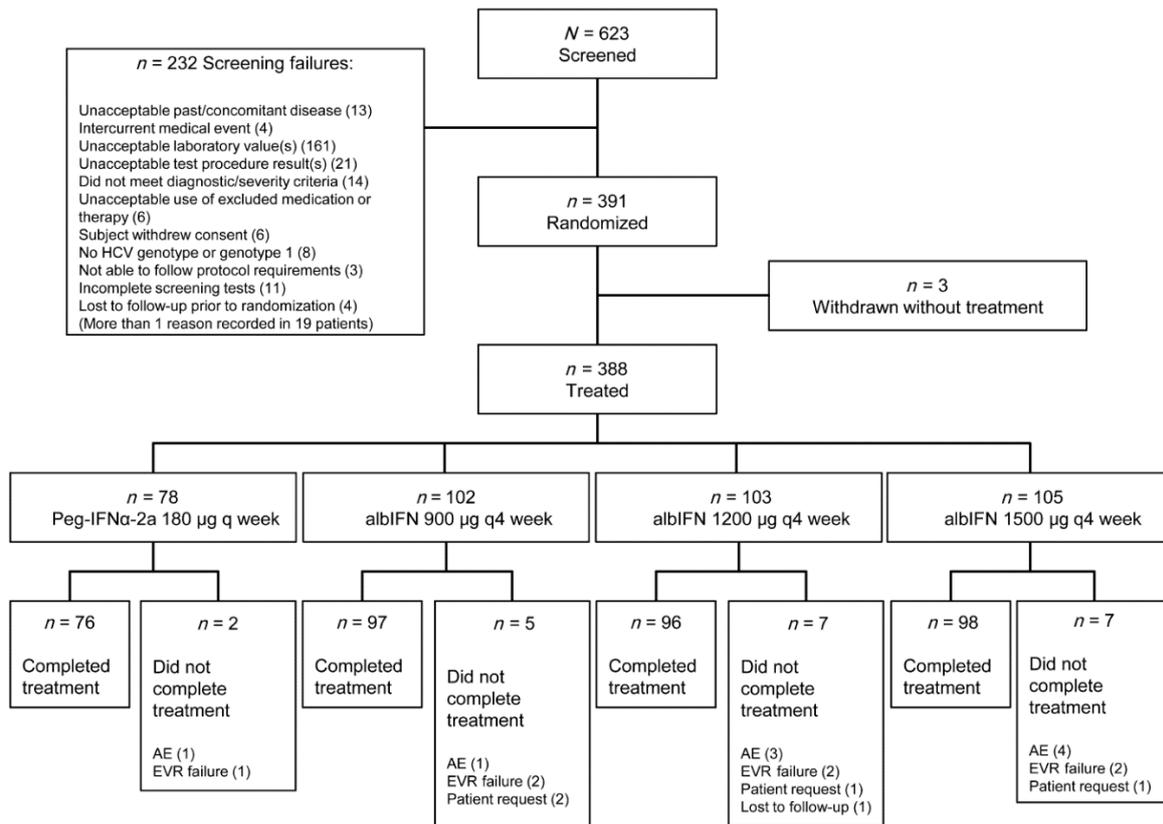


Abbildung 63: Patientenfluss der Studie Pianko 2011

Tabelle 4-285 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Poordad 2011

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel:</u> Das primäre Ziel dieser Studie war der Vergleich der Wirksamkeit von zwei Therapieregimes, bei denen Boceprevir 800 mg dreimal täglich oral in Kombination mit PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg wöchentlich subkutan plus gewichtsbasierte Dosierung von Ribavirin (600 mg/Tag bis 1.400 mg/Tag) verabreicht wurde, mit der Therapie mit PegIntron plus RBV allein bei zuvor unbehandelten Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C (CHC) des Genotyps 1.</p> <p><u>Wichtigstes sekundäres Ziel:</u> Das wichtigste sekundäre Ziel dieser Studie war der Vergleich der Wirksamkeit von zwei Therapieregimes von Boceprevir, wenn dieses in Kombination mit PEG-IFNa-2b/RBV verwendet wurde, mit der Standardbehandlung (PEG-IFNa-2b/RBV allein) bei randomisierten Probanden, die mindestens eine Dosis der experimentellen Studienmedikation erhielten (Placebo in der Kontrollgruppe und Boceprevir in den experimentellen Gruppen).</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u> Die sekundären Ziele dieser Studie waren: - Bewertung der Sicherheit von Boceprevir, wenn dieses in Kombination mit PEG-IFNa-2b/RBV verwendet wird - Definition von Prädiktoren des virologischen Ansprechens (SVR), wie z. B. epidemiologische Faktoren, Merkmale der Erkrankung und Ansprechen während der Behandlung. - Entwicklung des Verhältnisses zwischen der Steady-State-Pharmakokinetik, die aus einem populationsbasierten pharmakokinetischen Modell abgeleitet wurde, und dem Ansprechen in einer Untergruppe von Probanden.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisiert, multizentrisch, doppelblind Randomisierung im Verhältnis 1:1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	unbekannt

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>1) Der Proband musste eine bereits dokumentierte CHC-Infektion des Genotyps 1 haben. Probanden mit anderen oder gemischten Genotypen waren nicht geeignet. Das HCV-RNA-Ergebnis, welches das Zentrallabor beim Screeningtermin erhalten hatte, musste die Genotyp-1-Infektion bestätigen und <math>\geq 10.000</math> IU/ml betragen;</p> <p>2) Für den Probanden musste eine Leberbiopsie mit Histologie vorliegen, die einer CHC und keiner anderen Ätiologie entsprach. Es mussten Kopien des Pathologieberichts und der histologischen Schnitte vorliegen, damit der Proband in die Studie aufgenommen werden konnte. Die Auswertung durch einen zentralen Pathologen wurde nur für Analysezwecke verwendet; die Randomisierung wurde auf Grundlage des lokalen Berichts durchgeführt.</p> <p>a. Keine Leberzirrhose: Biopsie musste innerhalb von 3 Jahren vor dem Screeningtermin erfolgt sein. Bei Biopsien, die mehr als 18 Monaten vor dem Screeningtermin durchgeführt worden waren, wurde das Ausmaß der Fibrose mithilfe von Fibrosemarker-Tests beurteilt.</p> <p>b. Leberzirrhose: Eine beliebige frühere Leberbiopsie, die eine Zirrhose zeigte, war ausreichend, unabhängig von der seit der Biopsie vergangenen Zeit.</p> <p>c. Probanden, bei denen der zeitliche Ablauf der Leberbiopsie nicht die Eignungskriterien erfüllte, konnten sich zwischen dem Screeningtermin und Tag 1 einer Leberbiopsie unterziehen, nachdem die Screeningbewertung bestätigt hatte, dass der Proband die Einschlusskriterien der Studie erfüllte.</p> <p>3) Probanden mit Bridging-Fibrose oder Zirrhose mussten sich in den 6 Monaten vor dem Screening einem Ultraschall unterzogen haben;</p> <p>4) Alter <math>\geq 18</math> Jahre;</p> <p>5) Gewicht zwischen 40 kg und 125 kg;</p> <p>6) Probanden und deren Partner mussten beide zustimmen, akzeptable Methoden der Empfängnisverhütung mindestens 2 Wochen vor Tag 1 einzusetzen und dies bis mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation fortzusetzen bzw. länger, wenn örtliche Bestimmungen dies</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vorschrieben;</p> <p>7) Bereitschaft, die schriftliche Einwilligung zu geben.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>1) Probanden mit bekannter Koinfektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder Hepatitis-B-Virus (HBsAg positiv);</p> <p>2) Probanden, die eine frühere Behandlung für Hepatitis C erhalten hatten; ausgenommen pflanzliche Heilmittel, mit Ausnahme solcher Mittel mit bekannter Lebertoxizität (die zum Ausschluss führten). Alle pflanzlichen Heilmittel zur Hepatitis C-Behandlung mussten vor Tag 1 abgesetzt werden. Nur Silymarin (Mariendistel) war während der Studie erlaubt;</p> <p>3) Behandlung mit einem anderen Studienmedikament in den 30 Tagen vor dem Randomisierungstermin im Rahmen dieser Studie;</p> <p>4) Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den 30 Tagen vor der Randomisierung oder die Absicht, während der Teilnahme an dieser Studie an einer anderen klinischen Studie teilzunehmen. Die Entnahme zusätzlicher Blut-, Urin- oder Gewebeprobe oder weitere Daten über die Festlegungen in diesem Protokoll hinaus war verboten (abgesehen von solchen, die für die medizinische Versorgung der Probanden erforderlich waren);</p> <p>5) Hinweise auf eine dekompensierte Lebererkrankung, unter anderem Vorgeschichte oder Vorliegen eines klinischen Aszites, blutenden Varizen oder hepatischer Enzephalopathie;</p> <p>6) Diabetiker und/oder Bluthochdruck-Patienten mit klinisch signifikanten Befunden einer Augenuntersuchung: Retinopathie, Cotton-Wool-Flecken, Sehnerv-Schädigungen, Netzhautblutungen oder anderen klinisch signifikanten Auffälligkeiten;</p> <p>7) Bereits bestehende psychiatrische Erkrankung(en), unter anderem:</p> <p>a. Aktuelle moderate oder schwere Depression;</p> <p>b. Depression in der Anamnese, die mit einem der folgenden verbunden war:</p> <p>i. Krankenhausaufenthalt wegen Depressionen</p> <p>ii. Elektrokrampftherapie bei Depressionen</p> <p>iii. Depression, die zu einem längeren</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Arbeitsausfall und/oder einer erheblichen Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen führte</p> <p>c. Suizid- oder Mordgedanken und/oder Versuch.</p> <p>d. Schwere psychiatrische Erkrankungen in der Anamnese (unter anderem Schizophrenie, Psychosen, bipolare Störung, posttraumatische Belastungsstörung oder Manie).</p> <p>e. Frühere oder aktuelle Anwendung von Lithium.</p> <p>f. Frühere oder aktuelle Anwendung von Antipsychotika gegen die in Kriterium Nr. 7d aufgeführten Erkrankungen.</p> <p>8) Klinische Diagnose eines Substanzmissbrauchs mit den folgenden Drogen innerhalb der folgenden Zeitrahmen (ohne Zeiten von Entgiftung, Krankenhausaufenthalt oder Inhaftierung):</p> <p>a. Alkohol, intravenös gespritzte Drogen, inhalierte Drogen (ohne Marihuana), Psychotropika, Betäubungsmittel, Kokain, verschreibungspflichtige oder rezeptfreie Medikamente: innerhalb 1 Jahres vor dem Screeningtermin ODER</p> <p>b. Multipler Drogenmissbrauch (z. B. 2 oder mehrere der in Ausschlusskriterium Nr. 8a aufgeführten Substanzen): innerhalb von 3 Jahren vor dem Screeningtermin ODER</p> <p>c. Probanden, die eine Substitutionstherapie mit Opiatagonisten innerhalb 1 Jahres vor dem Screeningtermin erhielten (mit Ausnahme von Probanden in einer Substitutionstherapie für Opioidabhängige), ODER</p> <p>d. Früherer Marihuana-Konsum eines Probanden, der von einem Studienarzt als übermäßig erachtet wurde oder die Alltagsfunktionen des Probanden stört. Wenn der Marihuana-Konsum eines Probanden nicht als übermäßig erachtet wird und die Alltagsfunktionen nicht stört, ist der Proband anzuweisen, jeglichen aktuellen Marihuana-Konsum vor Eintritt in die Studie und während der gesamten Studiendauer einzustellen.</p> <p>9) Alle bekannten vorbestehenden Erkrankungen, die die Teilnahme des Probanden und den Abschluss der Studie stören könnten, unter anderem:</p> <p>a. Trauma des Zentralnervensystem (ZNS), das Intubation, intrakranielle Drucküberwachung, Hirnhaut- oder Schädel-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Operation erforderte oder zu Anfällen, Koma, permanenten neurologischen Defiziten, auffälliger Hirnbildgebung oder Austritt von Rückenmarksflüssigkeit (CSF) führte. Frühere Gehirnblutung und/oder intrakranielle Aneurysmen (ob ausreichend behoben oder nicht).</p> <p>b. Aktuelles oder früheres Anfallsleiden, es sei denn, der Anfall war vor &gt;10 Jahren, ein einzelner isolierter Vorfall, es wurden keine Antikonvulsiva verschrieben, und eine unauffällige neurologische Untersuchung wurde in den Studienakten in den 6 Monaten vor Tag 1 dokumentiert</p> <p>c. Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke in der Anamnese</p> <p>d. Immunologisch vermittelte Erkrankungen (z. B. entzündliche Darmerkrankungen [Morbus Crohn, Colitis ulcerosa], Zöliakie, rheumatoide Arthritis, idiopathische thrombozytopenische Purpura, systemischer Lupus erythematodes, autoimmune hämolytische Anämie, Sklerodermie, Sarkoidose, schwere Schuppenflechte, eine orale oder injizierte Therapie erforderte, oder symptomatische Schilddrüsenerkrankung)</p> <p>e. Chronische Lungenerkrankungen (z. B. klinische chronische obstruktive Lungenerkrankung, interstitielle Lungenkrankheit, Lungenfibrose, Sarkoidose)</p> <p>f. Aktuelle oder frühere klinisch signifikante Herzfehler/-probleme (z. B. Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Lungenhochdruck, komplexe angeborene Herzfehler, Kardiomyopathie, signifikante Arrhythmien) einschließlich eines aktuellen unkontrollierten Bluthochdrucks oder einer früheren Verwendung anti-anginöser Mittel wegen Herzerkrankungen</p> <p>g. Alle Erkrankung, bei denen während der Studie die chronische systemische Verabreichung von Kortikosteroiden (wahrscheinlich) erforderlich ist</p> <p>h. Aktive klinische Gicht innerhalb des letzten Jahres</p> <p>i. Hämoglobinopathie, unter anderem Thalassaemia major</p> <p>j. Myelodysplastische Syndrome</p> <p>k. Koagulopathie, unter anderem Hämophilie</p> <p>l. Organtransplantationen (einschließlich hämatopoetischer Stammzelltransplantation), ausgenommen Kornea und Haar</p> <p>m. Schlechter venöser Zugang, der die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>regelmäßige periphere Blutabnahme im Rahmen dieser Studie verhindert</p> <p>n. Probanden mit venösen Verweilkathetern o. Probanden mit einer Magenoperation (z. B. Magenverkleinerung, -bypass) oder mit Malabsorption-Erkrankungen (z. B. Zöliakie) in der Anamnese</p> <p>10) Nachweis eines aktiven Malignoms oder Verdacht darauf oder frühere maligne Erkrankung in den vergangenen 5 Jahren (ausgenommen adäquat behandeltes Carcinoma in situ und Basalzellkarzinom der Haut). Probanden, die bezüglich eines Malignoms untersucht wurden, waren nicht geeignet.</p> <p>11) Schwangere oder stillende Probandinnen. Probandinnen, die während der Studie schwanger werden wollten. Männliche Probanden mit Partnerinnen, die während der Studie schwanger waren oder dies werden wollten.</p> <p>12) Alle anderen Erkrankungen, die einen Probanden nach Meinung des Arztes untauglich für die Aufnahme in die Studie machten oder die Teilnahme oder den Abschluss der Studie durch den Probanden stören könnten.</p> <p>13) Probanden, die zum direkt an dieser Studie beteiligten Personal des Zentrums gehörten.</p> <p>14) Probanden, die Familienangehörige des Studienpersonals waren.</p> <p>15) Probanden, die ein lebensbedrohliches schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Screeningzeitraum erlitten.</p> <p><b>Laboraausschlusskriterien</b> Hinweis: Wenn eines der Laborausschlusskriterien erfüllt wurde, konnte das Zentrum den Probanden erneut testen lassen. Wenn ein einzelner Wert innerhalb von 10% des aufgeführten Wertes des Laborausschlusskriteriums lag und der Wert vom Studienarzt als nicht klinisch signifikant erachtet wurde, konnte der Proband für die Aufnahme in die Studie in Betracht gezogen werden.</p> <p>16) Hämatologische, biochemische und serologische Kriterien (Wachstumsfaktoren wurden u. U. nicht verwendet, um die Anforderungen für den Eintritt in die Studie zu erreichen): a. Hämoglobin &lt;12 g/dL bei Frauen und &lt;13 g/dL bei Männern</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>b. Neutrophile <math>&lt;1.500/\text{mm}^3</math> (Schwarze/Afro-Amerikaner: <math>&lt;1.200/\text{mm}^3</math>)</p> <p>c. Thrombozyten <math>&lt;100.000/\text{mm}^3</math></p> <p>d. Direktes Bilirubin <math>&gt;1,5</math> x obere Normgrenze (ULN) des Laborreferenzbereichs. Gesamt-Bilirubin <math>&gt;1,6</math> mg/dL, es sei denn, der Proband hat Morbus Meulengracht in der Anamnese. Wenn Morbus Meulengracht die vermutete Ätiologie war, musste dies in der Patientenakte dokumentiert worden sein</p> <p>17) Serum-Albumin <math>&lt;</math> untere Normgrenze (LLN) des Laborreferenzbereichs.</p> <p>18) Schilddrüsenstimulierendes Hormon (TSH) <math>&gt;1,2</math> x ULN oder <math>&lt;0,8</math> x LLN des Laborreferenzbereichs mit folgenden Ausnahmen:</p> <p>a. Der Proband kann aufgenommen werden, wenn er klinisch euthyreot war UND</p> <p>b. die euthyreote Funktion durch Thyroxin/Trijodthyronin-(T4/T3)-Tests bestätigt wurde</p> <p>19) Serum-Kreatinin <math>&gt;</math> ULN der Laborreferenz.</p> <p>20) Serum-Glucose:</p> <p>a. Für Probanden, bei denen zuvor nicht Diabetes mellitus diagnostiziert wurde:</p> <p>i. <math>\geq 140</math> mg/dL (nicht nüchtern), es sei denn Hämoglobin, A1c-Subtyp (HbA1c), <math>\leq 7\%</math> ODER</p> <p>ii. <math>\geq 100</math> mg/dL (nüchtern), es sei denn HbA1c <math>\leq 7\%</math></p> <p>b. Für Probanden, bei denen zuvor Diabetes mellitus diagnostiziert wurde, HbA1c <math>&gt;8,5\%</math></p> <p>21) Wert für Prothrombinzeit/partielle Thromboplastinzeit (PT/PTT) <math>&gt;10\%</math> über Laborreferenzbereich.</p> <p>22) Antinukleäre Antikörper (ANA) <math>&gt;1:320</math>.</p> <p>23) Alfa-Fetoprotein (AFP):</p> <p>a. AFP <math>&gt;100</math> ng/ml ODER</p> <p>b. AFP 50 bis 100 ng/ml machte Leber-Ultraschall notwendig und Probanden mit verdächtigen HCC-Befunden wurden ausgeschlossen.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	ca. 200 Zentren in Argentinien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Portugal, Puerto Rico, Spanien und USA.
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	Drei Behandlungsgruppen: Während der 4-wöchigen Lead-in-Phase

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	erhielten alle Patienten PEG-IFNa-2b/RBV. Anschließend erhielten der <u>Gruppe 1</u> zugeteilte Patienten 44 Wochen PEG-IFNa-2b/RBV sowie eine Placebo-Kapsel; der <u>Gruppe 3</u> zugeteilte Patienten erhielten PEG-IFNa-2b/RBV sowie Boceprevir für 44 Wochen; und der <u>Gruppe 2</u> zugeteilte Patienten erhielten PEG-IFNa-2b/RBV sowie Boceprevir für 24 Wochen, und diejenigen mit einem nachweisbaren HC -RNA-Spiegel bei einem Besuchstermin zwischen den Wochen 8 und 24 erhielten PEG-IFNa-2b/RBV plus Placebo von Woche 28 bis Woche 48. Die Behandlung wurde wegen Nutzlosigkeit abgesetzt, wenn der HCV-RNA-Spiegel beim Termin in Woche 24 nachweisbar war. Boceprevir wurde in Gruppe 2 für insgesamt 24 Wochen gegeben (unabhängig von der Geschwindigkeit der Abnahme der Viruslast) und, sofern sich nicht die Nutzlosigkeit gezeigt hatte, für insgesamt 44 Wochen in Gruppe 3.
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SVR, definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA im Plasma beim Follow-up in Woche 24. Wenn bei einem Probanden die Follow-up-Daten aus Woche 24 fehlten und er beim Follow-up in Woche 12 nicht nachweisbare HCV-RNA hatte, wurde davon ausgegangen, dass der Proband ein SVR hatte.</li> </ul> <p>Auf eine der folgenden Arten wurde ein Therapieversagen bei den Probanden festgestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Probanden in einer beliebigen Behandlungsgruppe, die beim Follow-up in Woche 24 nachweisbare HCV-RNA hatten.</li> <li>○ Probanden in einer beliebigen Behandlung, die beim Follow-up in Woche 24 nachweisbare HCV-RNA hatten.</li> <li>○ Probanden in einer beliebigen Behandlungsgruppe, deren HCV-RNA-Viruslast beim Follow-up in Woche 24 fehlte und die nachweisbare HCV-RNA beim Follow-up in Woche 12 hatten.</li> </ul> <p><u>Wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> SVR, definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA beim Follow-up in Woche 24 bei nicht-schwarzen/afroamerikanischen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>randomisierten Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (Placebo für die Kontrollgruppe und Boceprevir für die experimentellen Gruppen).</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil der Probanden mit einem frühen virologischen Ansprechen (z. B. nicht nachweisbare HCV-RNA in Behandlungswoche 2, 4, 8 oder 12) bei Patienten, die SVR erreichten.</li> <li>- Anteil der Probanden mit nicht nachweisbarer HCV-RNA beim Follow-up in Woche 12.</li> <li>- Anteil der Probanden mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 72 Wochen nach der Randomisierung.</li> </ul> <p>Die HCV-RNA-Plasmaspiegel wurden mithilfe des TaqMan-Assays 2.0 (Roche Diagnostics) gemessen, der eine untere Grenze der Quantifizierbarkeit von 25 IU/ml und eine untere Nachweisgrenze 9,3 IU/ml hat.</p> <p>HCV-RNA-Tests wurden beim Screeningtermin, bei Baseline, alle 2 Wochen bis Woche 12 und in den Wochen 16, 20, 24, 28, 34, 40, 48, 52, 60 und 72 durchgeführt (je nach der Behandlungsdauer)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war geplant, in diese Studie insgesamt 930 nicht-schwarze/afroamerikanische Probanden (310:310:310) in die Gruppen 1, 2 bzw. 3 aufzunehmen. Zusätzlich sollten mindestens 150 schwarze/afroamerikanische Probanden aufgenommen werden, ohne Obergrenze für die Aufnahme. Die Aufnahme in die Studie sollte beendet werden, wenn 930 nicht-schwarze/afroamerikanische Probanden randomisiert waren und mindestens 150 schwarze/afroamerikanische Probanden randomisiert worden waren. Mit 310 Patienten pro Gruppe war geplant, dass die Studie eine Power von 90% hatte, um eine kombinierte 13%-ige Verbesserung der SVR-Rate zu erkennen, unter der Annahme einer Kontroll-SVR-Rate von 45% (d. h. 58% vs. 45%) unter Verwendung eines 2-seitigen Chi-Quadrat-Tests bei $\alpha = 0,05$ . Mit 50 Probanden pro Gruppe wurde die wahre SVR-Rate in der schwarzen/afroamerikanischen Population in einem Bereich von $\pm 14\%$ geschätzt, unter der Annahme einer geschätzten SVR-Rate von 50% und unter Verwendung eines 2-seitigen 95%-Konfidenzintervalls.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Zwischenanalyse der Wirksamkeitsdaten geplant.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung beruhte auf einem computergenerierten Zufallscode-Schema
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Ca. 930 nicht-schwarze/afroamerikanische Probanden (Kohorte 1) waren im Verhältnis 1:1:1 in einen der drei Behandlungsgruppen zu randomisieren. Zusätzlich wurde auch eine separate Kohorte von mindestens 150 schwarzen/afroamerikanischen Probanden (Kohorte 2) in einem Verhältnis von 1:1:1 aufgenommen. Innerhalb jeder Kohorte wurde die randomisierte Behandlungszuteilung nach Baseline-Viruslast stratifiziert: hohe Viruslast ( $>400.000$ IU/ml) gegenüber einer niedrigen Viruslast ( $\leq 400.000$ IU/ml) auf der Basis des HCV-RNA-Ergebnisses des Screeningtermins und der HCV-Infektion des Genotyps 1a gegenüber HCV-Genotyp 1b. Diejenigen Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion, die nicht eindeutig als 1a oder 1b klassifiziert werden konnten, wurden zufällig einer

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsgruppe in ihren HCV-RNA-Strata zugeteilt.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	keine Angabe
<b>10</b>	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?	Das computergenerierte Zufallscode-Schema wurde dem Interactive Voice Response System (IVRS) von der Biostatistik-Abteilung des Sponsors zur Verfügung gestellt. Vor dem Anruf beim IVRS musste der Prüfarzt bestätigen, dass eine schriftliche Einwilligungserklärung vorlag, die Untersuchungen beim Screeningtermin durchgeführt worden waren, die erforderlichen Laborergebnisse vorlagen und die Ergebnisse akzeptabel waren, alle Einschlusskriterien erfüllt waren und keines der Ausschlusskriterien zutraf.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) bis c) Ja für Boceprevir-Behandlung
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primären Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen beruhten auf den Daten von allen randomisierten nicht-schwarzen/afroamerikanischen Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Full Analysis Set, FAS). Die Daten für die schwarze/afroamerikanische Population wurden separat zusammengefasst. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde mittels deskriptiver Statistik (n, %) für jeden Behandlungsgruppe zusammengefasst. Wichtige sekundäre Endpunkte wurden auf Basis der modifizierten Intention-to-treat-Population analysiert (Probanden im FAS, die mindestens eine Dosis Boceprevir oder Placebo erhielten). Die SVR-Raten wurden getrennt (Per-Protocol) für die nicht-schwarze Kohorte und die schwarze Kohorte bestimmt. Der primäre Endpunkt war SVR, definiert als

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht nachweisbare HCV-RNA-Spiegel über 24 Wochen nach Abschluss der Therapie. Wenn HCV-RNA-Messungen zu diesem Zeitpunkt oder später fehlten, wurde die Messung von 12 Wochen nach der Behandlung verwendet. Relapse war definiert als ein nicht nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel am Ende der Behandlung, jedoch einem nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel zu einem beliebigen Zeitpunkt im Follow-up-Zeitraum.</p> <p>Vergleiche innerhalb der Kohorte wurden mithilfe des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests durchgeführt (nach Anpassung bezüglich der Baseline-Stratifizierungsfaktoren). Für Hypothesentests wurde ein Step-down-Ansatz angewendet. Gruppe 3 wurde zunächst mit Gruppe 1 verglichen. Wenn der resultierende P-Wert 0,05 oder weniger betrug, würde die Überlegenheit der Therapie mit fester Dauer unter Einschluss Boceprevir gegenüber der Standardtherapie unterstützt werden, und Gruppe 2 würde dann mit Gruppe 1 verglichen werden. Wenn auch dieser P-Wert 0,05 oder weniger betrug, würde die Überlegenheit der vom Ansprechen geleiteten Therapie mit Boceprevir gegenüber der Standardtherapie ebenfalls bestätigt werden.</p> <p>Es wurden sekundäre Analysen durchgeführt, wenn die primären Vergleiche signifikante Unterschiede zeigten. Formale Hypothesentests zum Vergleich der beiden Boceprevir-Gruppen waren nicht im Protokoll festgelegt worden. Die Sicherheitsanalysen umfassten alle Patienten, die randomisiert einer Studiengruppe zugeteilt worden waren und mindestens eine Dosis einer der Studienmedikationen erhalten hatten.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurde ein multivariates logistisches Regressionsmodell verwendet, das Baseline-Merkmale und Behandlungsgruppe umfasste, um Prädiktoren des anhaltenden virologischen Ansprechens zu identifizieren. Zur Identifizierung unabhängiger Kovariaten wurde ein schrittweises Verfahren verwendet, mit einem Alpha-Wert von 0,05 als Schwellenwert für Variablen, die in das Modell aufgenommen und darin beibehalten werden sollten.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Kohorte 1: 940; Kohorte 2: 159 b) und ) Kohorte 1: 938; Kohorte 2: 159
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	August 2008 bis Januar 2009 24-wöchiges Follow-up nach der Behandlung
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe

**a: nach CONSORT 2010.**

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

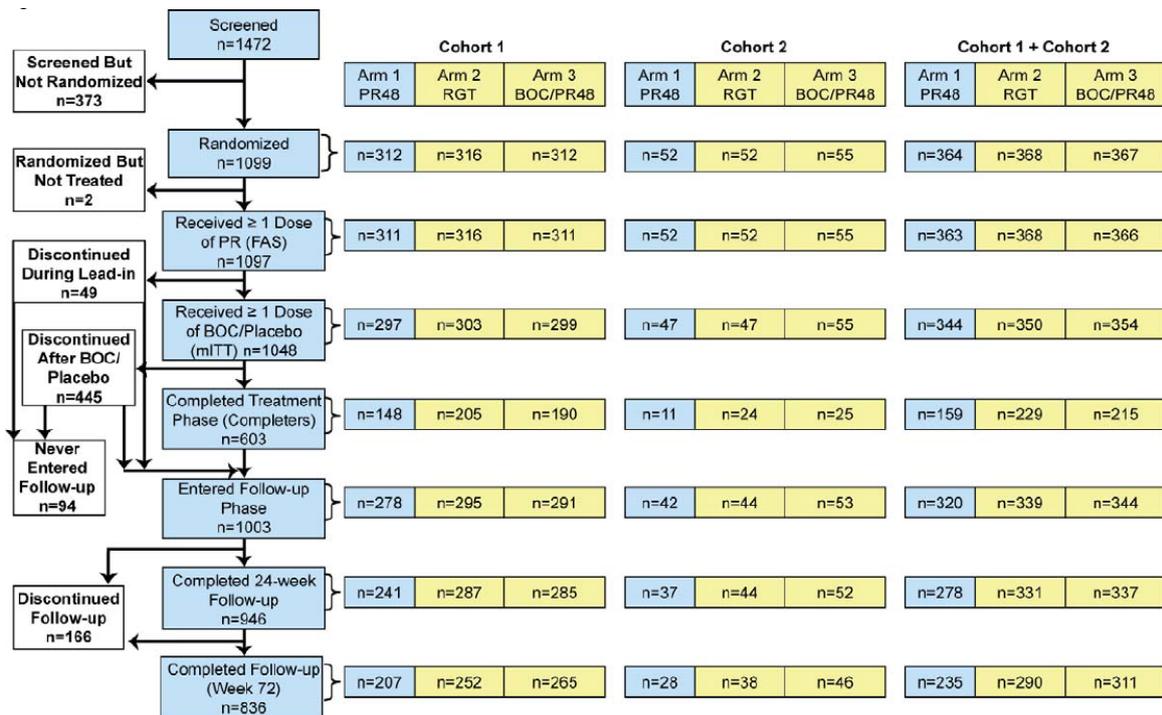


Abbildung 64: Patientenfluss der Studie Poordad 2011

Tabelle 4-286 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rumi 2010

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	In der Studie wurden Sicherheit und Wirksamkeit von RBV in Verbindung mit PegIFNa-2a oder PegIFNa-2b als Erstbehandlung chronischer Hepatitis C beurteilt.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	unabhängig, von Studienärzten initiiert, einzelnes Zentrum, offen, randomisiert, Verhältnis 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- schriftliche Einwilligungserklärung;</li> <li>- zuvor unbehandelte Patienten;</li> <li>- 18 bis 70 Jahre alt;</li> <li>- Serum-HCV-RNA;</li> <li>- Alaninaminotransferase(ALT)-Aktivität höher als normal;</li> <li>- In den zurückliegenden 24 Monaten durchgeführte diagnostische Leberbiopsie</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dauerhaft normale ALT;</li> <li>- Hämoglobin &lt;12 g/dL bei Frauen und &lt;13 g/dL bei Männern</li> <li>- Leukozytenzahl <math>\leq 2,5 \times 10^3 / \text{mm}^3</math>;</li> <li>- Neutrophilenzahl <math>&lt; 1,5 \times 10^3 / \text{mm}^3</math>;</li> <li>- Thrombozytenzahl <math>\leq 75 \times 10^3 / \text{mm}^3</math>;</li> <li>- Serumkreatinin-Spiegel &gt;1,5-fache der oberen Normgrenze;</li> <li>- Andere Lebererkrankung;</li> <li>- Koinfektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus;</li> <li>- Autoimmunerkrankungen;</li> <li>- Allgemeine Kontraindikationen gegen IFN und RBV.</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	1 Zentrum in Italien
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: PEG-IFNa-2a 180 µg einmal pro Woche (Pegasys) plus Ribavirin.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gruppe 2:</p> <p>PEG-IFNa-2b 1,5 µg/kg Körpergewicht einmal pro Woche (PegIntron) plus Ribavirin. Patienten mit HCV-1 und HCV-4 wurden 48 Wochen lang behandelt: PegIFNa-2a wurde mit RBV 1.000-1.200 mg/Tag (&lt;75 kg; ≥75 kg) kombiniert; PegIFNa-2b mit RBV 800 mg für Patienten mit einem Körpergewicht &lt;65 kg, 1.000 mg bei 65-85 kg und 1.200 mg bei ≥85 kg. Die Therapie wurde bei Patienten mit HCV-1 und HCV-4 abgesetzt, wenn quantitative HCV-RNA-Tests in Woche 12 im Vergleich zu den Baseline-Werten um mehr als 2 log niedriger lagen, und in Woche 24, wenn HCV-RNA noch bei den Patienten nachweisbar war, bei denen diese in Woche 12 um &gt;2 log abgesunken war.</p> <p>Patienten mit HCV-2 und HCV-3 wurden 24 Wochen lang behandelt: PegIFNa-2a wurde mit RBV 800 mg/Tag (&lt;75 kg; ≥75 kg) kombiniert; PegIFNa-2b mit RBV 800 mg für Patienten mit einem Körpergewicht &lt;65 kg, 1.000 mg bei 65-85 kg und 1.200 mg bei ≥85 kg.</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	<p>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</p>	<p>Die Endpunkte der Studie waren Sicherheit und antivirale Wirksamkeit der 2 Regimes. Keine ausdrückliche Erwähnung von primären und sekundären Endpunkten. Die folgenden Variablen werden berichtet:</p> <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zahl der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten als Reaktion auf die Therapie;</li> <li>- Schwere UE im Zusammenhang mit der Behandlung;</li> <li>- Depression, beurteilt durch einen Psychiater, der hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet war, nach international anerkannten Kriterien .</li> </ul> <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR), definiert als nicht nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel in Woche 24 nach der Behandlung;</li> <li>- Rasches virologisches Ansprechen, definiert als nicht nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel in Woche 4 der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung; - Vollständiges virologisches Ansprechen, definiert als nicht nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel in Woche 12 der Behandlung; - Virologisches Ansprechen (nicht nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel) in Woche 24 der Behandlung; - Ansprechen am Ende der Behandlung (ETR), definiert als nicht nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel in Woche 48 der Behandlung; - Relapser, definiert als Patienten mit ETR, bei denen ein Test auf HCV-RNA während des Follow-up positiv ausfiel.
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für jede Gruppe waren insgesamt 210 Personen vorgesehen, um eine Power von über 80% für den Nachweis eines Unterschieds von 10% beim Wirksamkeitsendpunkt zu erreichen. Als Signifikanzniveau des zweiseitigen Tests wurde P 0,05 angestrebt.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computer-generiert
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach HCV-Genotyp
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	keine Angabe
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	a) Nein b) Nein

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) Nein; Ausnahme: psychologische Depression wurde von einem Psychiater beurteilt, der hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Verteilung einzelner Merkmale wurde durch einfache deskriptive Statistik evaluiert. Unterschiede in der Verteilung von Kovariaten zwischen Randomisierungsgruppen wurden anhand des exakten Fisher-Tests für kategoriale Variablen evaluiert. Für die statistische Evaluation signifikanter Unterschiede in der Verteilung kontinuierlicher Variablen in den Behandlungen wurde der Wilcoxon-Rangsummentest oder der Mediantest eingesetzt. Sofern relevant, wurden exakte 95%-Konfidenzintervalle (KI) für die Anteile berechnet. Odds Ratios (OR) und entsprechende 95%-KI wurden mit Hilfe multipler logistischer Regressionsmodelle berechnet. Alle Regressionsgleichungen umfassten Terme für Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Viruslast, Dauer der Infektion, Zirrhose und Alaninaminotransferase-Spiegel bei Baseline. Eine schrittweise Regressions-/Diskriminanzanalyse wurde durchgeführt, um Variable zu identifizieren, die zwischen Patienten unterschieden wurden, wobei das allgemeine anhaltende virologische Ansprechen als abhängige Variable verwendet wurde. Ausgehend von einem umfassenden Modell, das alle Variablen einschloss, wurden nicht signifikante Variablen durch ein schrittweises Step-down-Verfahren auf Grundlage eines Likelihood-Quotienten-Tests allmählich entfernt. Die diskriminatorische Genauigkeit des Modells, das alle unabhängigen Prädiktoren von SVR umfasste, wurde anhand der Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve gemessen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Sicherheitsbezogene Ergebnisse wurden für die gesamte Population und nach HCV-Genotyp dokumentiert.
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	a) PEG-IFNa-2a/RBV: 223, PEG-IFNa-2b/RBV:224

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) PEG-IFNa-2a/RBV: 212, PEG-IFNa-2b/RBV:219 c) PEG-IFNa-2a/RBV: 212, PEG-IFNa-2b/RBV:219
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen September 2003 und Juni 2007 durchgeführt. 24-wöchiges Follow-up nach der Behandlung
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

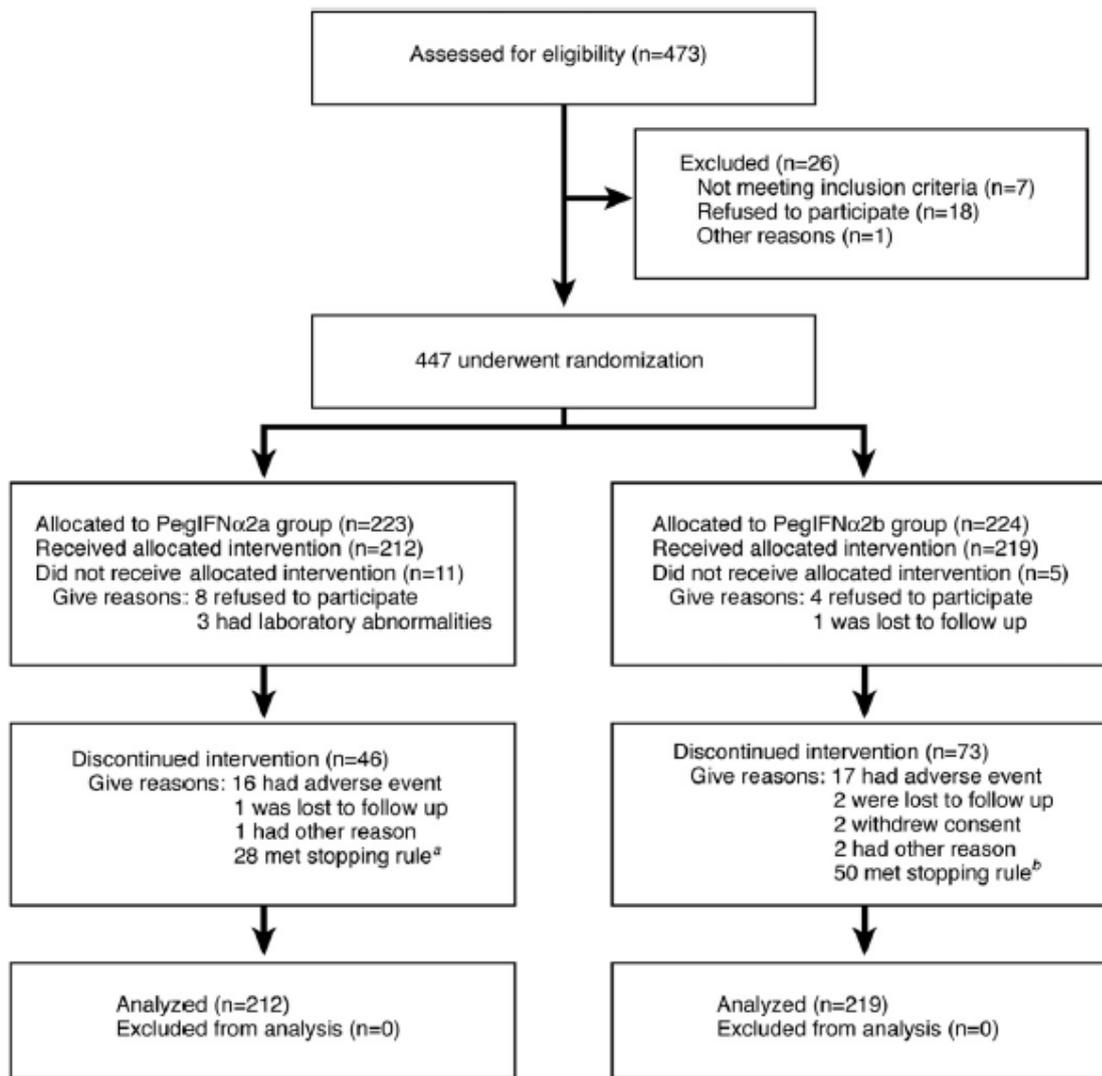


Abbildung 65: Patientenfluss der Studie Rumi 2010

Tabelle 4-287 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Schaefer 2012

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung, ob eine präventive antidepressive Behandlung mit Escitalopram die Inzidenz bzw. den Schweregrad von Depression im Zusammenhang mit pegyliertem IFN bei HCV-infizierten Patienten ohne psychiatrische Störungen in der Anamnese reduzieren kann
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisiert, multizentrisch, doppelblind, prospektiv, Placebo-kontrolliert, Parallelgruppen, Verhältnis 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zuvor unbehandelt</li> <li>- <math>\geq 18</math> Jahre alt</li> <li>- chronische HCV-Infektion</li> <li>- Serum-HCV-RNA-Spiegel von 1.000 IU/ml oder höher</li> </ul> <p>(Psychiatrische) Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnose einer lebenslangen affektiven Störung</li> <li>- Drogenmissbrauch in den vergangenen 12 Monaten</li> <li>- Behandlung mit Antidepressiva in den zurückliegenden 3 Jahren</li> <li>- Anamnese mit einer anderen Achse-I-Störung nach den Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Ausgabe (DSM-IV) (16)</li> </ul> <p>(Medizinische) Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- frühere Behandlung mit IFN oder Immuntherapie</li> <li>- andere chronische Infektion</li> <li>- Autoimmunerkrankung oder schwere somatische Komorbidität</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	10 Universitätskliniken und 11 akademische Lehrkrankenhäuser in Deutschland
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	Während der Vorbeobachtung wurden Patienten 12 Wochen lang auf spontan auftretende Depressionssymptome hin

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	überwacht, die nicht durch die antivirale Therapie bedingt waren, bevor mit der Antidepressiva-Therapie begonnen wurde. Nach der Vorbeobachtung erhielten die Patienten Escitalopram 10 mg/Tag (n= 90) oder Placebo (n=91). Nach 2 Wochen der Antidepressiva-Therapie wurde mit der Verabreichung der antiviralen Therapie mit PEG-IFN-2a plus Ribavirin (Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) an alle Patienten begonnen, mit kontinuierlicher gleichzeitiger Verabreichung von Escitalopram oder Placebo. Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4 wurden über 48 Wochen mit PEG-IFN-2a 180 µg/Woche bzw. mit Ribavirin 1.000 mg/Tag (bei einem Körpergewicht <75 kg) oder 1.200 mg/Tag (bei einem Körpergewicht ≥75 kg) behandelt. Patienten mit Genotyp 2 oder 3 erhielten 24 Wochen lang PEG-IFN-2a 180 µg/Woche bzw. Ribavirin 800 mg/Tag. Die Antidepressiva-Therapie wurde am Ende der antiviralen Therapie beendet.
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p>Primärer Endpunkt: Inzidenz von Depressionen, definiert als MADRS-Score <math>\geq 13</math>, während der antiviralen Therapie</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit bis zur Depression, definiert als MADRS-Score <math>\geq 13</math></li> <li>- Inzidenz einer stärkeren Depression, definiert durch DSM-IV-Kriterien</li> <li>- Schwere Depression, definiert als MADRS-Score <math>\geq 25</math></li> <li>- HRQOL (gesundheitsbezogene Lebensqualität; Fragebogen SF-36)</li> <li>- Anhaltendes virologisches Ansprechen</li> <li>- Verträglichkeit</li> <li>- Sicherheit</li> </ul> <p>Psychiatrische Untersuchungen fanden 14, 8 und 2 Wochen vor Beginn der antiviralen Therapie statt (d. h. während der Vorbeobachtung) sowie 2, 4, 12 und 24 Wochen danach, bei HCV-Genotyp 1-Infektion und 4 nach 48 Wochen antiviraler Therapie (d. h. im Behandlungszeitraum) und 24 Wochen danach (d. h. im Follow-up-Zeitraum). Der Hepatitis C-RNA-Spiegel wurde in Woche 4, 12, 24 und 48 bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 und 4</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>untersucht sowie am Ende des Follow-up (d. h. in Woche 48 bei Patienten mit HCV-Genotyp 2 und 3 bzw. in Woche 72 bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 und 4), um das anhaltende virologische Ansprechen zu bewerten.</p> <p>Der Serum-HCV-RNA-Spiegel wurde mit Hilfe des High Pure System COBAS TaqMan HCV Monitor Test (Roche) gemessen.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>In verschiedenen Studien, in denen psychiatrische Bewertungsskalen verwendet wurden, zeigte sich während der IFN-Behandlung eine Prävalenz von Depressionen zwischen 30 und 70%. Ausgehend von der Annahme, dass die Inzidenz von Depressionen – definiert als MADRS-Score <math>\geq 13</math> – in der Placebogruppe bei <math>\geq 40\%</math> liegt, war eine Stichprobe von 182 Patienten erforderlich, um eine statistische Power von 80% zu erzielen und zu prüfen, ob die Depressionsrate in der Escitalopram-Gruppe um absolute 20% niedriger lag als in der Placebogruppe (zweiseitiger Wert, 0,05).</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angabe
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stratifizierung nach Alter, Geschlecht und Genotyp</li> <li>- Blockrandomisierung</li> </ul>
<b>9</b>	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	Für die zentrale Blockrandomisierung per Fax und die Zuteilung der Prüfmedikation war ein unabhängiger Apotheker an der Berliner Charité zuständig.
<b>10</b>	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?	Für die Zuteilung der Prüfmedikation war ein unabhängiger Apotheker an der Berliner Charité zuständig.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Ja</li> <li>b) Ja</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) Ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Escitalopram- und Placebo-Tabletten (Lundbeck, Hamburg, Deutschland) sahen identisch aus.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die abschließende Analyse umfasste nur Patienten, die mindestens 1 Dosis Escitalopram oder Placebo erhielten. Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der sekundären Ergebnisparameter (stärkere Depression, schwere Depression, anhaltendes virologisches Ansprechen und UE) wurden mittels eines Chi-Quadrat-Tests berechnet. Für den Gruppenvergleich der Zeit bis zur Depression wurde eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse unter Verwendung des Mantel-Cox Log-Rank-Tests durchgeführt. Für den primären Endpunkt (maximaler MADRS-Score <math>\geq 13</math>) wurden fehlende MADRS-Bewertungen durch multiple Imputation bearbeitet. <math>m = 10</math> imputierte Stichproben wurden mittels eines linearen Modells unter Verwendung aller MADRS-Bewertungen, des Alters und des Body-Mass-Index (BMI) generiert. Für jeden Patienten und jede Stichprobe wurde anschließend der maximale MADRS-Score berechnet und bei einem MADRS-Score von 13 dichotomisiert. Bei allen imputierten Proben wurden Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen durch ein logistisches Modell mit der Einzelfaktorgruppe getestet. Anschließend wurden die kombinierten Punktschätzungen und die Kovarianzmatrix der Modellparameter anhand der Rubin-Regel berechnet. Schließlich wurden der kombinierte P-Wert, die Depressionsraten in beiden Gruppen und der Unterschied der Depressionsraten mit 95%-KI berechnet. Die Stichproben mit multipler Imputation wurden unter Verwendung von SPSS, Version 19.01 (IBM SPSS, Chicago, Illinois) generiert. Patienten ohne HCV-RNA-Messungen beim Follow-up galten als Nonresponder auf die antivirale Behandlung. Patienten mit fehlenden Daten zu stärkeren depressiven Störungen wurden als nicht-depressiv eingeordnet. Ein Modell mit Wiederholungsmessungen und gemischten Effekten wurde verwendet, um Gruppenunterschiede anhand wiederholter Messungen des Schweregrads von</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Depressionen (MADRS-Scores während der antiviralen Behandlung) und HRQOL (SF-36-Scores) zu analysieren.</p> <p>Wiederholungsmessungen mit gemischten Effekten sind in psychopharmakologischen Studien anerkannt und haben sich im Vergleich zur LOCF-Methode als stabiler gegenüber Verzerrungen aufgrund fehlender Daten erwiesen. Baseline-Kovariaten wie z. B. Geschlecht, Alter und MADRS-Score (beide dichotomisiert), HCV-Genotyp (1 und 4 vs. 2 und 3), BMI, Studienzentrum und Interaktionsterme zwischen Gruppe und Zeit wurden als feste unabhängige Variablen berücksichtigt. Die Zeitvariable wurde als kategoriale Variable mit 3 (Genotyp 2 und 3) und 4 (Genotyp 1 und 4) Ebenen behandelt. Um Messkorrelationen desselben Patienten im Zeitverlauf zu berücksichtigen, wurde in der SAS-Prozedur MIXED (SAS Institute, Cary, North Carolina) eine unstrukturierte Kovarianzmatrix spezifiziert. Kontraste zwischen Gruppe und Zeit wurden im Rahmen der Modelle mit Wiederholungsmessungen und gemischten Effekten getestet. P-Werte wurden zwecks multipler Testung einer Holm-Bonferroni-Prozedur unterzogen. Es wurde eine multiple logistische Regressionsanalyse verwendet, um Odds Ratios der Inzidenz von MADRS-Scores <math>\geq 13</math> zwischen den zwei Gruppen zu berechnen, die für Geschlecht, Alter, BMI, Genotyp (1 und 4 vs. 2 und 3), Baseline-MADRS-Score (Median-Split bei 1,42) und Studienzentrum (4 größere Zentren; alle anderen kleineren Zentren wurden in einer Kategorie kombiniert) adjustiert wurden. Mittlere MADRS-Scores der Gruppen 6 Monate nach der Behandlung wurden anhand eines t-Tests verglichen. Die für eine erfolgreiche Behandlung erforderliche Zahl wurde als Kehrwert der Risikodifferenz zwischen den Gruppen berechnet. Das obere und untere 95%-KI wurde durch Umkehrung der KIs für die Risikodifferenz ermittelt. Alle Tests und KIs waren zweiseitig, und das Signifikanzniveau lag bei 0,05. Statistische Analysen erfolgten unter Verwendung von SAS 9.2, R, Version 2.13.0 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) und SPSS Statistics, Version 19.0.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	keine Angabe
<b>Resultate</b>		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Escitalopram: 108, Placebo:100 b) Escitalopram/PEG-IFNa/RBV: 90; Placebo/PEG-IFNa/RBV: 91 c) Escitalopram/PEG-IFNa/RBV: 90; Placebo/PEG-IFNa/RBV: 91
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	August 2004 bis September 2008 Follow-up: Woche 48 bei Patienten mit HCV-Genotyp 2 und 3 bzw. Woche 72 bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 und 4
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

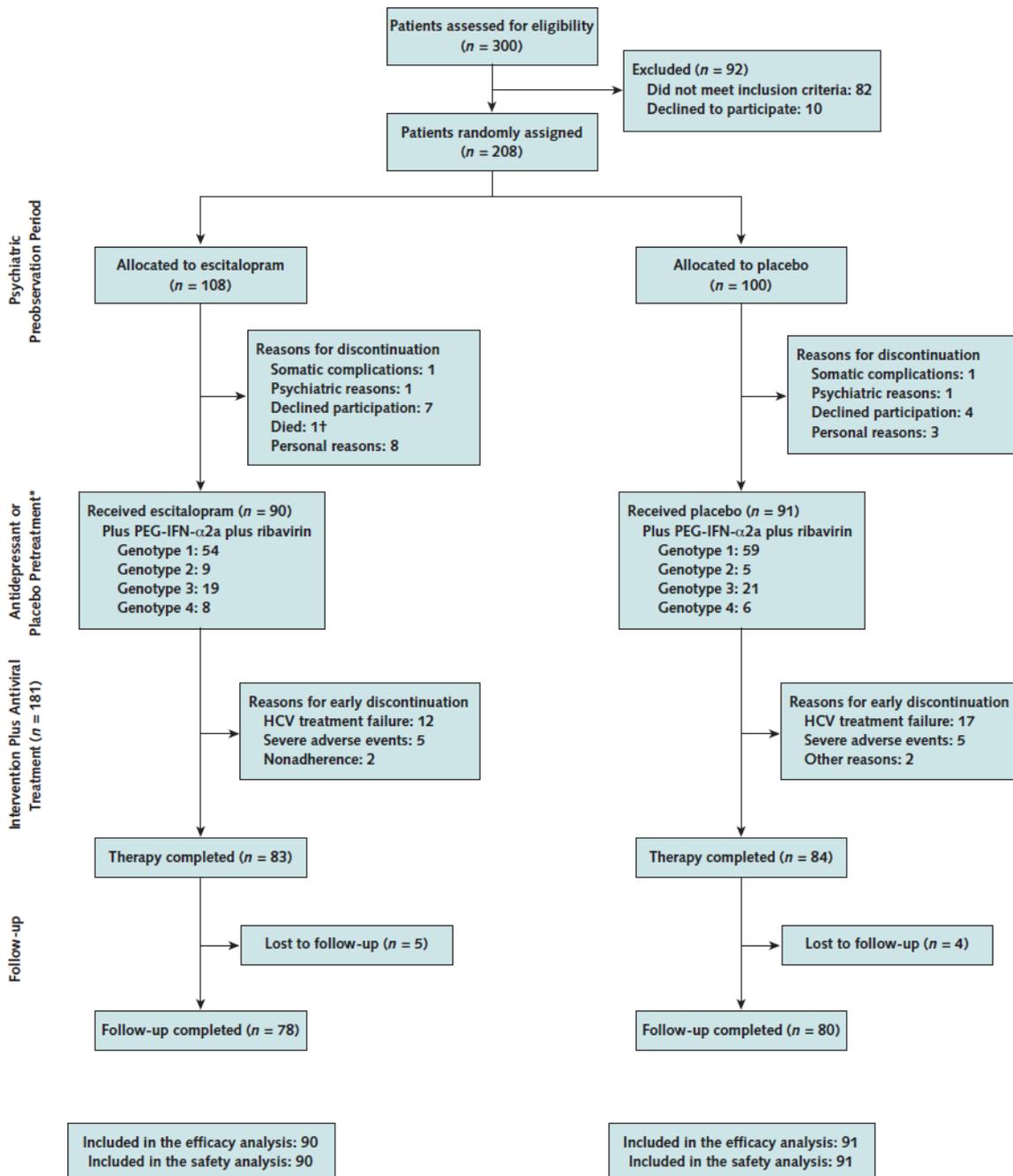


Abbildung 66: Patientenfluss der Studie Schaefer 2012

Tabelle 4-288 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Shiffman 2007

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung, ob mit 16- bzw. 24-wöchiger Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFNa) -2a plus Ribavirin bei Patienten, die mit dem HCV-Genotyp 2 oder 3 infiziert sind, eine vergleichbare Wirksamkeit erreicht werden konnte.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisiert, multinational, doppelblind, Verhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 Jahre oder älter</li> <li>- infiziert mit HCV-Genotyp 2 oder 3 (Bestimmung durch den INNO-LiPA Assay, Innogenetics)</li> <li>- quantifizierbarer Serum-HCV-RNA-Spiegel (&gt;600 IU/ml)</li> <li>- erhöhter Serum-Alaninaminotransferase-Spiegel</li> <li>- Befunde der Leberbiopsie, die einer chronischen HCV-Infektion entsprechen</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- andere Lebererkrankungen</li> <li>- Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus</li> <li>- Leberzellkarzinom</li> <li>- schwere Depression oder eine andere schwerwiegende psychiatrische Erkrankung</li> <li>- klinisch signifikante Herz-Kreislauf- oder Nierenerkrankung</li> <li>- nicht kontrollierte Anfallsleiden</li> <li>- schwere Retinopathie</li> <li>- frühere Verabreichung von Interferon oder Ribavirin</li> <li>- Patienten mit Zirrhose mussten einen Child-Pugh-Score von unter 7 aufweisen, um für die Studie in Frage zu kommen</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	132 Zentren weltweit
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	16- bzw. 24-wöchige Behandlung mit subkutanem PEG-IFNa-2a (Pegasys, Roche),

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>180 µg einmal pro Woche, plus oralem Ribavirin (Copegus, Roche), 400 mg zweimal täglich.</p> <p>Die stufenweise Reduzierung der PEG-IFNα-2a-Dosis auf 135 µg/Woche und anschließend auf 90 µg/Woche sowie die stufenweise Reduzierung der Ribavirindosis auf 600 mg/Tag waren zulässig für das Management klinisch signifikanter UE bzw. auffälliger Laborwerte.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR), definiert als nicht nachweisbarer Serum-HCV-RNA-Spiegel 24 Wochen nach Abschluss der Behandlung (Cobas Amplicor HCV Test, Version 2.0; Nachweisgrenze: 50 IU/ml).</p> <p>Sekundäre Endpunkte nicht ausdrücklich erwähnt. Dokumentierte Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rasches virologisches Ansprechen, definiert als nicht nachweisbarer Serum-HCV-RNA-Spiegel in Woche 4 der Behandlung</li> <li>- Virologischer Relapse, definiert als nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel während des Follow-up bei Patienten, bei denen HCV-RNA am Ende der Behandlung nicht nachgewiesen werden konnte</li> <li>- Die Sicherheit wurde durch körperliche Untersuchungen und Labortests in Woche 2, 4, 8, 12 und 16 in beiden Gruppen sowie in Woche 20 und 24 in der Gruppe mit 24-wöchiger Behandlung bewertet (alle während des Behandlungszeitraums), ferner in Woche 4, 12 und 24 des Follow-up in beiden Gruppen.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die 16- und 24-wöchigen Regimes sollten als gleichwertig gelten, wenn der untere Grenzwert des 95%-Konfidenzintervalls für die Odds Ratio mindestens 0,70 betrug.</p> <p>Hinsichtlich der geplanten Aufnahme von 700 Patienten pro Behandlungsgruppe wurde von einer SVR-Rate von 80% in beiden Gruppen, einer statistischen Power der Studie von 80% und einem zweiseitigen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Signifikanzniveau von 0,05 ausgegangen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angabe
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip in 4er Blöcken zugeteilt und nach HCV-Genotyp sowie Land des Wohnorts stratifiziert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung zur jeweiligen Behandlungsdauer erfolgte zentral und war dem Sponsor, den Studienärzten und den Patienten nicht bekannt. Die Behandlungsdauer war bis Woche 16 doppelt verblindet. Dann wurde den Studienärzten telefonisch die Zuteilung ihrer Patienten mitgeteilt.
<b>10</b>	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?	Den Studienärzten wurde die Zuteilung ihrer Patienten telefonisch mitgeteilt.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>		Die primäre Analyse basierte auf Daten der Per-Protocol-Population gemäß den Richtlinien der <i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> , da sie als konservativere Analysemethode in einer Nichtunterlegenheitsstudie gilt. Ferner wurde eine modifizierte Intention-To-Treat-Analyse durchgeführt, da diese als stringenter Methode zur Messung allgemeiner Wirksamkeit und Verträglichkeit gilt und Daten aller Patienten umfasst, die nach dem Zufallsprinzip einer Behandlungsgruppe zugewiesen wurden und mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhielten. Zudem nimmt das Vertrauen in die

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienergebnisse zu, wenn Intention-To-Treat- und Per-Protocol-Analysen im Wesentlichen zu denselben Schlussfolgerungen führen. Bei Patienten, bei denen der HCV-RNA-Spiegel am Ende des Follow-up-Zeitraums nicht gemessen worden war, galt die Behandlung als Misserfolg.</p> <p>Das primäre Ziel bestand darin aufzuzeigen, dass die 16-wöchige Behandlung nicht schlechter als die 24-wöchige war (entsprechend einem Nichtunterlegenheitsbereich von 6%). SVR-Raten am Ende des Behandlungszeitraums und SVR-Raten in beiden Behandlungsgruppen wurden anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests verglichen (nach Stratifizierung der Daten nach dem jeweiligen Land des Wohnorts und HCV-Genotyp). Es wurden die üblichen Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervalle abgeschätzt. Die Interaktion von Behandlungsgruppe und HCV-Genotyp wurde anhand des Breslow-Day-Tests bewertet, wobei die Daten nach Genotyp stratifiziert wurden. Der Nichtunterlegenheitsbereich wurde von 6% in eine Odds Ratio von 0,70 umgewandelt, wobei von einer SVR-Rate von 80% in der Gruppe mit 24-wöchiger Behandlung ausgegangen wurde.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die Sicherheitsanalyse umfasste Daten aller behandelten Patienten, bei denen während des Behandlungszeitraums Bewertungen der Sicherheit stattfanden. Es wurden schrittweise Analysen, Rückwärtsanalysen und multiple logistische Regressionsanalysen eingesetzt, um die Wirkung von Behandlungsdauer und Vorbehandlungsfaktoren auf das anhaltende virologische Ansprechen zu untersuchen. Es wurde eine Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Genotyp (<math>P = 0,06</math>) nachgewiesen; daher wurden separate Analysen je nach Genotyp durchgeführt. Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test fand mit Daten statt, die nach dem Land des Wohnorts stratifiziert worden waren. Für andere Subgruppenanalysen wurden keine Daten stratifiziert. P-Werte waren zweiseitig und wurden nicht für multiple Testung adjustiert.</p>
Resultate		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	a) 16 Wochen: 736, 24 Wochen: 733

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) 16 Wochen: 667, 24 Wochen: 652 c) 16 Wochen: 732, 24 Wochen: 731
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde im November 2003 in die Studie aufgenommen, der letzte schloss das Follow-up im September 2005 ab.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

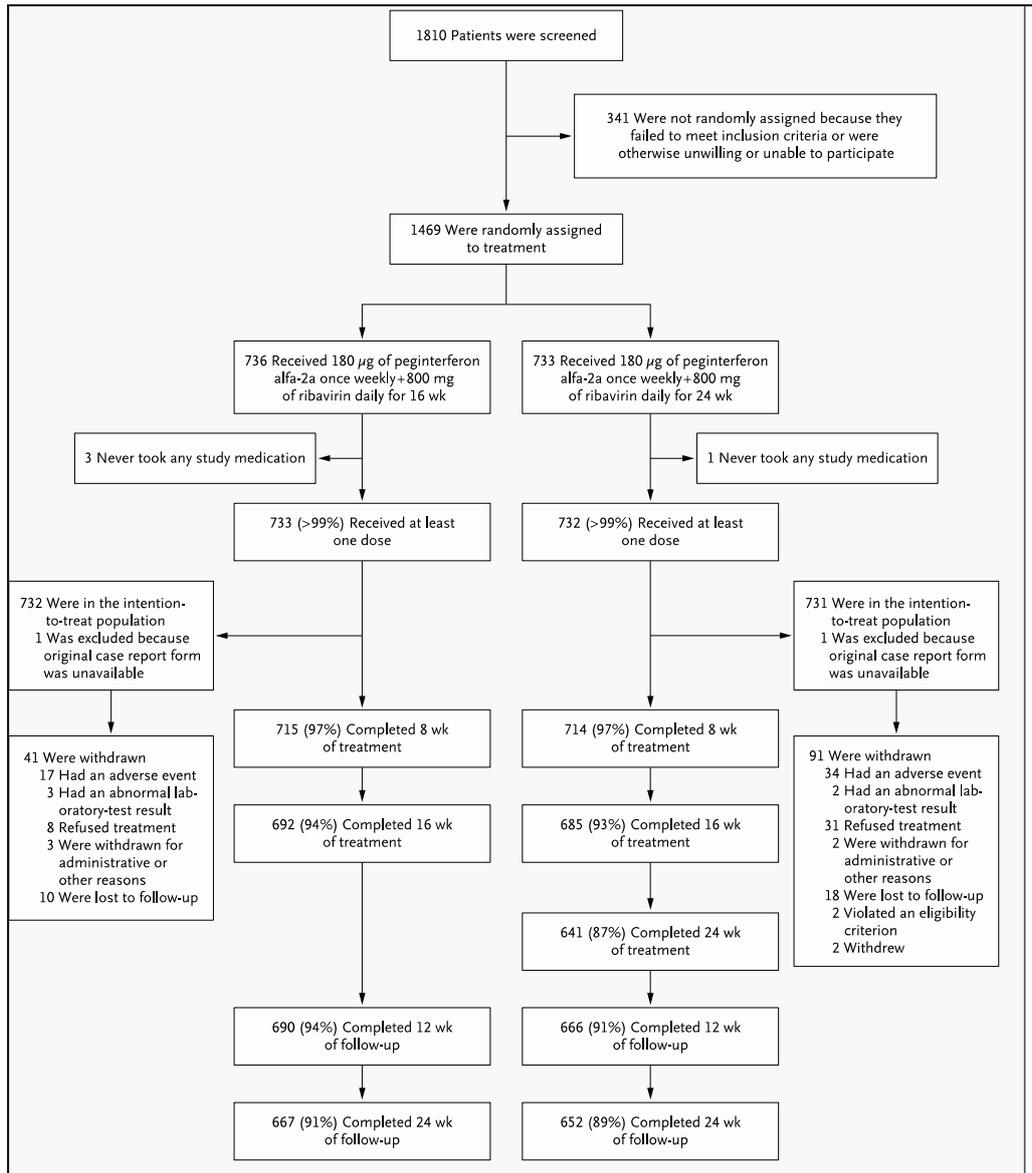


Abbildung 67: Patientenfluss der Studie Shiffman 2007

Tabelle 4-289 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Yu 2007

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung, ob eine kürzere, 16-wöchige Behandlung mit pegyliertem Interferon (PEG-IFN $\alpha$ ) und Ribavirin genauso wirksam wie eine 24-wöchige Standardbehandlung ist.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Multicenterstudie im Verhältnis 1:2
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zuvor unbehandelt</li> <li>- <math>\geq 18</math> und <math>\leq 65</math> Jahre alt</li> <li>- seropositiv für HCV-Antikörper und HCV-RNA-PCR</li> <li>- Leberbiopsie, die chronischer Hepatitis entsprach, innerhalb eines Jahres vor Aufnahme in die Studie</li> <li>- Serum-Alaninaminotransferase-Spiegel <math>\geq 1,5 \times</math> ULNR bei mindestens zwei Messungen innerhalb von 6 Monaten</li> <li>- HCV2-Infektion</li> <li>- Neutrophilenzahl <math>&gt; 1.500/\text{mm}^3</math></li> <li>- Thrombozytenzahl <math>&gt; 9 \times 10^4/\text{mm}^3</math></li> <li>- Hämoglobinspiegel <math>&gt; 12 \text{ g/dl}</math> (Männer) bzw. <math>11 \text{ g/dl}</math> (Frauen)</li> <li>- Serumkreatinin-Konzentration <math>&lt; 1,5 \text{ mg/dl}</math></li> <li>- keine Schwangerschaft oder Stillzeit und Verwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode bei Frauen</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HCV-Infektion mit anderem Genotyp als 2</li> <li>- Hepatitis-B-Oberflächenantigen</li> <li>- HIV-Infektion</li> <li>- Autoimmunhepatitis</li> <li>- primäre Gallenzirrhose</li> <li>- sklerosierende Cholangitis</li> <li>- Morbus Wilson</li> <li>- <math>\alpha_1</math>-Antitrypsin-Mangel</li> <li>- dekompensierte Zirrhose</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- offensichtliche hepatische Insuffizienz</li> <li>- aktueller Alkoholmissbrauch bzw. Alkoholmissbrauch in der Anamnese</li> <li>- psychiatrische Erkrankung</li> <li>- frühere Lebertransplantation</li> <li>- Hinweise auf ein Leberzellkarzinom</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	1 medizinisches Zentrum und 3 wichtige regionale Krankenhäuser in Taiwan
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>16-Wochen-Gruppe:</b> PEG-IFNa-2a (in einer Dosis von 180 mg/Woche subkutan) und orales Ribavirin 1.000-1.200 mg/Tag in zwei separaten Dosen 16 Wochen lang</p> <p><b>24-Wochen-Gruppe:</b> vergleichbare 24-wöchige Behandlung mit PEG-IFN und Ribavirin</p> <p>In beiden Patientengruppen basierte die Ribavirindosis auf dem Körpergewicht (1.000 mg Ribavirin bei ≤75 kg und 1.200 mg bei &gt;75 kg)</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p>Primärer Endpunkt: SVR, definiert als PCR-negative Serum-HCV-RNA am Ende der Behandlung und während des gesamten Follow-up-Zeitraums. Patienten, bei denen kein SVR erzielt wurde, wurden als Nonresponder eingeordnet.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RVR, definiert durch PCR-negative Serum-HCV-RNA nach 4 Behandlungswochen</li> </ul> <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Virologisches Ansprechen am Ende der Behandlung (ETVR), definiert als PCR-negative Serum-HCV-RNA am Ende der Behandlung</li> <li>- Relapse, definiert als Wiederauftreten von HCV-RNA während des Follow-up-Zeitraums bei Patienten, bei denen ETVR erzielt wurde</li> </ul> <p>Der Serum-HCV-RNA-Spiegel wurde bei Baseline und während Behandlungswoche 4 mit Hilfe des branched DNA-Tests (Versant HCV RNA 3.0, Bayer, Tarrytown, New Jersey, USA; Grenze der Quantifizierbarkeit: 615 IU/ml) gemessen. Die Serum-HCV-RNA bei Baseline, in Behandlungswoche 4 und 12, am Ende der Behandlung sowie 24 Wochen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		danach wurde mittels standardisierter, automatisierter, qualitativer PCR (Cobas Amplicor Hepatitis C Virus Test, V.2.0; Roche Diagnostics, Branchburg, New Jersey, USA; Nachweisgrenze: 50 IU/ml) bestimmt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei der Erstellung des Studienplans lagen keine veröffentlichten Berichte zur Wirksamkeit einer 16-wöchigen Behandlung vor. Ausgehend von einer SVR-Rate von 82% bei einer 24-wöchigen Behandlung und keinem SVR bei fehlender Behandlung wurde die Stichprobengröße der Studie mit Blick auf den Nachweis eines Unterschieds von >24,6% mit einer Power von 80% festgelegt. Hierbei wurde zudem eine Abbrecherquote von 10% zugrunde gelegt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wurde mit Hilfe eines computergenerierten Codes erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	keine Angabe
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierungssequenz mit einem Verhältnis von 1:2 unter Verwendung eines computergenerierten Codes wurde durch ein von der Studie unabhängiges Auftragsforschungsinstitut erstellt und war zentral verfügbar per Telefon oder bei Besuch vor Ort. Die Einzelheiten zur Serie befanden sich in einer Reihe versiegelter Umschläge und waren allen Studienärzten unbekannt, die Patienten in die Studie aufnahmen.
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?	Auftragsforschungsinstitut, unabhängig von der Studie
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von	keine Angabe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die von uns vorgeschlagene Marge entspricht anderen veröffentlichten Daten.<sup>15</sup> Die Beurteilung der Wirksamkeit einer antiviralen Behandlung basierte auf einer Intention-To-Treat-Analyse. Es wurden alle Patienten analysiert, die eine Behandlungsdosis PEG-IFN oder Ribavirin erhielten.</p> <p>Hinsichtlich der Häufigkeit wurden die Gruppen anhand des <math>\chi^2</math>-Tests (mit Yates-Korrektur) oder mit Hilfe des exakten Fisher-Tests verglichen. Die Mittelwerte (Standardabweichung (SD)) der Gruppen wurden mittels Varianzanalyse und Student's t-Test oder gegebenenfalls durch den nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test verglichen. Serum-HCV-RNA-Spiegel wurden nach logarithmischer Transformation der Originalwerte dargestellt. Es wurde schrittweise logistische Regression eingesetzt, um zu analysieren, welche Variablen einen besseren prädiktiven Wert für SVR hatten. Die entsprechenden Verfahren wurden mit Hilfe des Statistikpakets SPSS V.12.0 durchgeführt. Alle statistischen Analysen basierten auf zweiseitigen Hypothesentests mit Signifikanzniveau von <math>p=0,05</math>.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Der Unterschied zwischen den Gruppen im Hinblick auf Relapse- und SVR-Raten wurde durch Stratifizierung von Baseline-Faktoren und Faktoren während der Behandlung analysiert.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	<p>a) 16-Wochen-Gruppe: 50 24-Wochen-Gruppe: 100</p> <p>b) 16-Wochen-Gruppe: 50 24-Wochen-Gruppe: 100</p> <p>c) 16-Wochen-Gruppe: 50 24-Wochen-Gruppe: 100</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der	September 2003 bis Dezember 2005

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Nachbeobachtung	Follow-up-Zeitraum von 24 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe

a: nach CONSORT 2010.

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

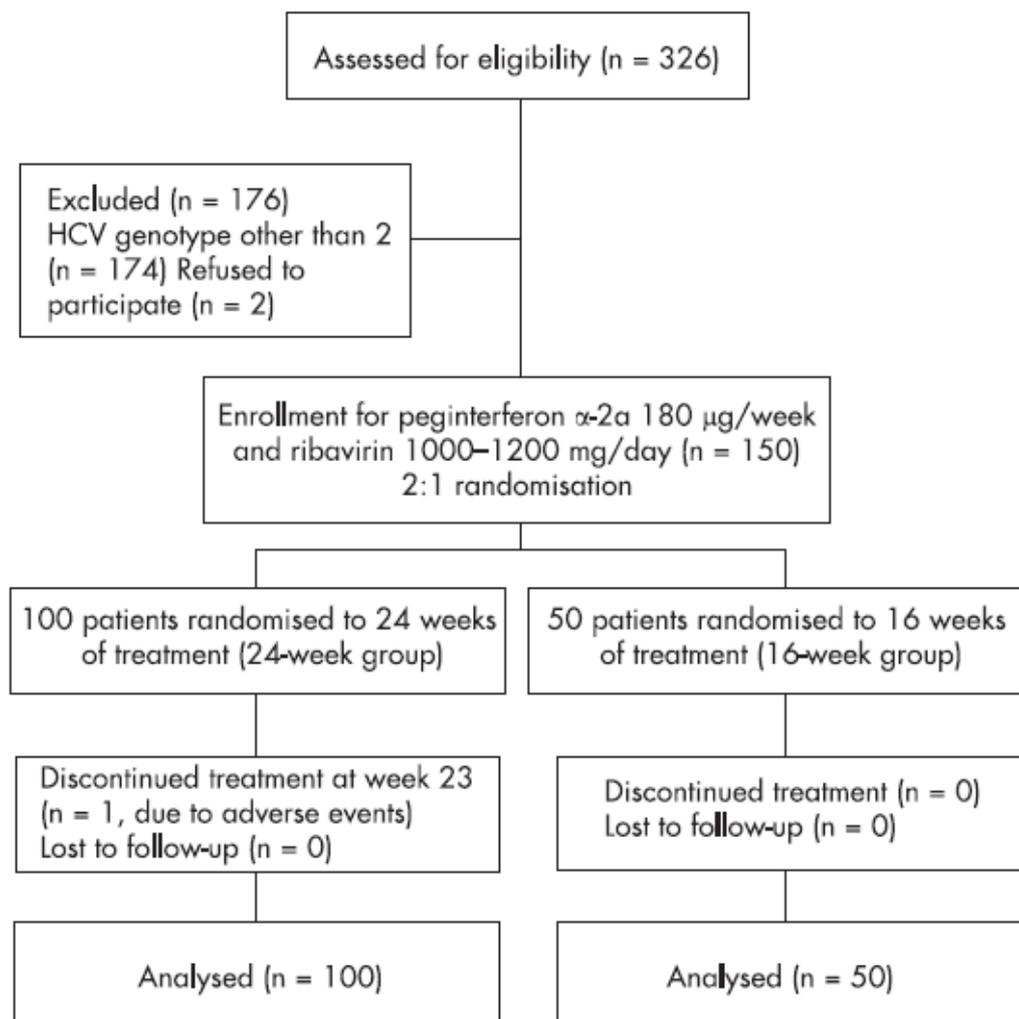


Abbildung 68: Patientenfluss der Studie Yu 2007

Tabelle 4-290 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Roberts 2009

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von 360 µg PEG-IFN-2a wöchentlich in den ersten 12 Wochen gegenüber der Standardtherapie von 180 µg PEG-IFN-2a wöchentlich, beide in Kombination mit einer Standarddosis Ribavirin bei zuvor unbehandelten CHC-Patienten mit HCV-Genotyp 1
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	multizentrisch, multinational, randomisiert, offen, aktiv kontrolliert; Verhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zu Beginn dieser Studie wurden HCV-RNA-Proben in Woche 48 (Ende der Behandlung) von lokalen Labors mithilfe des Roche Amplicor-Assays untersucht (Nachweisgrenze 50 IU/ml). Das Protokoll wurde später geändert, um eine Untersuchung der HCV-RNA in Woche 48 in einem Zentrallabor zu implementieren. Dadurch standen bei einem Teil der Patienten nur lokale Laboregebnisse für die HCV-RNA-Beurteilung in Woche 48 zur Verfügung. Soweit verfügbar, wurden stets Zentrallabor-Untersuchungen verwendet, um die Ergebnisse für das virologische Ansprechen am Ende der Behandlung zu bestimmen. Wenn Ergebnisse aus Zentrallabor-Untersuchungen nicht zur Verfügung standen, wurden die Ergebnisse der lokalen Laboruntersuchungen verwendet.</li> <li>- Damit Patienten in Australien subventionierte kommerzielle Studienmedikamente erhalten konnten, mussten die Patienten die Eignungskriterien für die CHC-Behandlung im Rahmen des „Australian Highly Specialized Drugs Program“ erfüllen, darunter ein erhöhter ALT-Spiegel und eine vor der Behandlung durch Leberbiopsie nachgewiesene CHC. Im Verlauf der Studie wurden diese Kriterien jedoch verändert und die Anforderungen bezüglich erhöhter ALT (Dezember 2005) und Leberbiopsie vor der Behandlung (April 2006) entfernt. Zur Verbesserung der Rekrutierung wurde das Protokoll entsprechend den</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>überarbeiteten Kriterien geändert, sodass Patienten mit normaler ALT und ohne Baseline-Leberbiopsie zulässig waren. Darüber hinaus konnten Patienten mit kompensierter Zirrhose an der Studie teilnehmen. Zur weiteren Verbesserung der Rekrutierung wurde die Studie Mitte 2006 erweitert, sodass Patienten in Neuseeland, Thailand, Argentinien, Mexiko und Kanada aufgenommen werden konnten. Bei Patienten aus diesen Ländern mit Ausnahme von Neuseeland war eine Baseline-Leberbiopsie erforderlich. Die Studienrekrutierung erfolgte über 51 Zentren, davon 33 in Australien.</p>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zuvor unbehandelte Erwachsene</li> <li>- 18-75 Jahre</li> <li>- serologischer Nachweis einer HCV-Infektion des Genotyps 1 (wiederholt anti-HCV-positiv und/oder HCV-RNA-positiv)</li> <li>- quantifizierbare Serum-HCV-RNA &gt;600 IU/ml (Roche Cobas TaqMan HCV-Test; Roche Diagnostics, Indianapolis, IN; Grenze der Quantifizierbarkeit 15 IU/ml)</li> <li>- erhöhte Spiegel von Alaninaminotransferase (ALT) im Serum</li> <li>- kompensierte Lebererkrankung (Child-Pugh-Score &lt;7)</li> <li>- histologische Befunde im Einklang mit CHC auf Basis einer Leberbiopsie in den vergangenen 36 Monaten.</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infektion mit einem anderen HCV-Genotyp als Genotyp 1 (Nicht-Genotyp 1)</li> <li>- Hepatitis-B-Virus und/oder humaner Immundefizienz-Virus</li> <li>- dekompenzierte Lebererkrankung in der Anamnese</li> <li>- Hinweise auf Leberzellkarzinom</li> <li>- Lebererkrankung mit anderer Ursache als HCV</li> <li>- Behandlung mit einem systemischen antiviralen, antineoplastischen oder immunmodulatorischen Wirkstoff in den 6 Monaten vor der ersten Gabe der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwangerschaft oder Stillzeit, oder männliche Partner von schwangeren Frauen</li> <li>- Neutrophilenzahl &lt;1.500 Zellen/mm<sup>3</sup></li> <li>- Thrombozytenzahl &lt;90.000 Zellen/mm<sup>3</sup></li> <li>- Hämoglobin-Konzentration &lt;120 g/l bei Frauen bzw. &lt;130 g/l bei Männern</li> <li>- Serumkreatinin-Spiegel &gt;1,5-fache der oberen Normgrenze beim Screening;</li> <li>- aktive schwere psychiatrische Erkrankung</li> <li>- immunologisch vermittelte Erkrankung oder andere schwere chronische oder unkontrollierte Krankheit in der Anamnese</li> <li>- gegenwärtiger oder rezenter Drogen- oder Alkoholmissbrauch</li> <li>- mangelnde Bereitschaft, eine Einwilligungserklärung abzugeben</li> <li>- Patienten mit Leberzirrhose wurden auch aufgrund der möglichen erhöhten Toxizität der Induktionstherapie ausgeschlossen.</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Netzwerk australischer Zentren
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Induktionsdosis PEG-IFNa-2a vs. Standarddosis PEG-IFNa-2a</p> <p>Das Induktionsregime bestand aus 360 µg PEG-IFNa-2a wöchentlich in den ersten 12 Wochen, gefolgt von 180 µg PEG-IFNa-2a wöchentlich über 36 Wochen und 1.000/1.200 mg Ribavirin täglich über 48 Wochen. Das Standarddosis-Regime umfasste 180 µg PEG-IFNa-2a wöchentlich und 1.000/1.200 mg Ribavirin täglich über 48 Wochen</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> SVR, definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA im Serum bei Abschluss des 24-wöchigen Follow-up nach dem 48-wöchigen Behandlungszeitraum (eine einzelne letzte HCV-RNA-Messung in oder nach Woche 68)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rasches virologisches Ansprechen (RVR), definiert als nicht nachweisbare HCV-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>RNA im Serum am Ende der 48-wöchigen Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- komplettes frühes virologisches Ansprechen (cEVR), definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA im Serum am Ende der 12-wöchigen Behandlung</li> </ul> <p><u>Weitere Endpunkte:</u> Sicherheit</p> <p>Klinische Beurteilungen und Laboruntersuchungen zu Sicherheit und Wirksamkeit wurden im Behandlungszeitraum alle 4 Wochen in den ersten 24 Wochen, danach alle 6 Wochen bis zur 48. Woche durchgeführt; und im Follow-up-Zeitraum nach 4 Wochen (Woche 52), 12 Wochen (Woche 60) und 24 Wochen (Woche 72). Quantitative Messungen des HCV-RNA-Spiegels im Serum wurden bei Baseline und in den Wochen 4, 8, 12, 24, 48 und 72 vorgenommen. Die HCV-RNA-Bewertungen wurden von zwei Zentrallabors (Australien, USA) mit dem Roche AmpliPrep/Cobas TaqMan HCV-Test mit einer Nachweisgrenze von 15 IU/ml durchgeführt. Die TaqMan Bewertungsplattformen in den beiden Zentrallabors wurden vor Beginn der Studienuntersuchungen harmonisiert. Die virologischen HCV-Wirksamkeitsendpunkte, die auf nicht nachweisbarer HCV-RNA basierten, darunter der primäre Endpunkt in Woche 72, beruhten auf TaqMan-Werten &lt;15 IU/ml (sowohl nicht nachweisbar als auch nachweisbar &lt;15 IU/ml). Zu Beginn dieser Studie wurden HCV-RNA-Proben in Woche 48 (Ende der Behandlung) von lokalen Labors mithilfe des Roche Amplicor-Assays untersucht (Nachweisgrenze 50 IU/ml).</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Berechnung der Stichprobengröße in dieser Studie wurde das SVR in der Gruppe mit Standarddosis-PEG-IFNa-2a auf 50% festgelegt und das SVR bei der PEG-IFNa-2a-Induktionsdosis auf 60%. Mit einem Signifikanzniveau von 0,05 und einer Power von 80% war für einen zweiseitigen Test eine Stichprobengröße von 408 je Behandlungsgruppe erforderlich

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computerprogramm
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Land und Screening-HCV-Viruslast (<800.000 oder ≥800.000 IU/ml)
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test – stratifiziert nach Viruslast (<800.000 und ≥800.000 IU/ml) und Land – verwendet, um die SVR-Raten der beiden Behandlungsgruppen der Intent-to-treat-Population zu vergleichen, die definiert war als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es wurden Odds Ratios und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle (KI) berechnet. Zur Beurteilung der Homogenität der Odds Ratios über die Strata wurde der Breslow-Day-Test durchgeführt. Für das virologische Ansprechen in einzelnen Behandlungsgruppen wurden exakte (zweiseitige) 95%-KI aus der Binomialverteilung angegeben
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	- Subgruppenanalysen verschiedener Baseline-Faktoren bei der Intent-to-treat-Population: Alter, Körpergewicht und BMI, höherer Baseline-HCV-RNA-Titer,

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vorhandensein von Leberzirrhose und steigendes Metavir-Stadium der Leberfibrose</p> <p>- Schrittweise logistische Regressionsanalysen wurden verwendet, um prädiktive Baseline-Faktoren für ein SVR unter der gepoolten Intent-to-treat-Population zu identifizieren. Im multiplen logistischen Regressionsmodell wurden die folgenden Faktoren als Variablen in das endgültige Regressionsmodell eingegeben: Geschlecht, Alter (<math>\geq 40</math> Jahre vs. <math>&gt; 40</math> Jahre), Ethnizität (Weiße vs. Asiaten; Weiße vs. Andere), Körpergewicht (<math>&lt; 85</math> kg vs. <math>\geq 85</math> kg), ALT-Quotient (<math>\leq 1</math> vs. <math>&gt; 3</math>; <math>1 - \leq 3</math> vs. <math>&gt; 3</math>), Screening-Viruslast (<math>&lt; 400</math> Kilo-IU [KIU] /ml vs. <math>\geq 800</math> KIU/ml; 400 bis <math>&lt; 800</math> KIU/ml vs. <math>\geq 800</math> KIU/ml), HCV-Genotyp-Subtyp (Nicht-1B vs. 1B), Zirrhose-Status (Zirrhose vs. keine Zirrhose; fehlt vs. keine Zirrhose) und Behandlungsgruppe (Induktion vs. Standard)</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Induktionsdosis: 448, Standarddosis: 448 b) Induktionsdosis: 433, Standarddosis: 438 c) Induktionsdosis: 433, Standarddosis: 438
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	September 2004 - Februar 2007
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

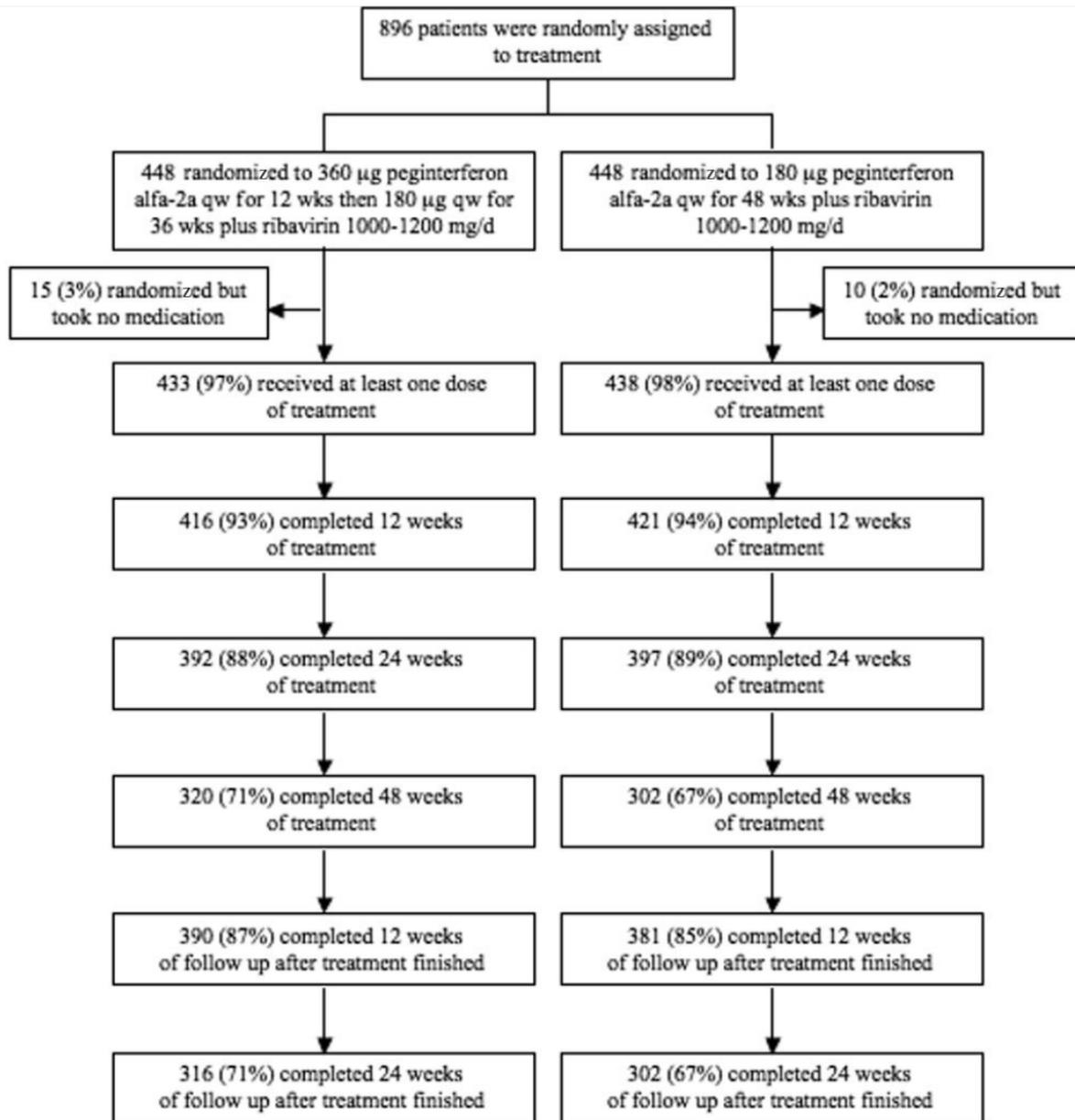


Abbildung 69: Patientenfluss der Studie Roberts 2009

Tabelle 4-291 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rodriguez-Torres 2012

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei RBV-Dosierungen (800 mg/Tag und 1.000/1.200 mg/Tag) in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFNa) -2a (40 kDa) bei Patienten mit HIV-HCV-Koinfektion (HCV-Genotyp 1)
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisiert, doppelblind, international, Verhältnis: 1:2
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HIV-HCV-Koinfektion</li> <li>- nachweisbare Anti-HCV-Antikörper und HCV-RNA (&gt;600 IU/ml) im Plasma, Infektion mit HCV-Genotyp 1</li> <li>- Ergebnis der Leberbiopsie im Einklang mit der Diagnose einer chronischen Hepatitis C</li> <li>- Patienten mit der histologischen Diagnose einer Zirrhose oder inkompletten Zirrhose mussten eine kompensierte Lebererkrankung haben</li> <li>- serologischer Nachweis der HIV-1-Infektion, klinisch stabile HIV-Erkrankung und eine CD4+-Zellzahl <math>\geq 100</math> Zellen/<math>\mu</math>l</li> <li>- Die Patienten mussten nicht auf antiretroviraler Therapie sein</li> <li>- Die Verwendung von Didanosin war verboten und von der Verwendung von Zidovudin wurde dringend abgeraten.</li> <li>- Alle Patientinnen und alle männlichen Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter mussten zwei Formen der wirksamen Empfängnisverhütung während der Behandlung und des Follow-up anwenden.</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Frühere Interferon-basierte Behandlung oder Behandlung mit einem experimentellen Wirkstoff gegen chronische Hepatitis C</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- dekompensierte Lebererkrankung in der Anamnese oder Nachweis einer solchen; chronische Lebererkrankung, die auf eine andere Ursache als eine HCV-Infektion zurückzuführen ist; oder Leberzirrhose mit Anzeichen einer Leberkrebskrankung; serologische Anzeichen einer Koinfektion mit dem Hepatitis-A- oder -B-Virus</li> <li>- Krebs oder Malignom in der Anamnese, das innerhalb von 2 Jahren wahrscheinlich zurückkehrt</li> <li>- aktive HIV-bedingte opportunistische Infektion und/oder Malignom, das eine akute systemische Therapie erfordert</li> <li>- absolute Neutrophilenzahl <math>&lt;1,5 \times 10^9</math> Zellen/l (<math>&lt;1,2 \times 10^9</math> Zellen/l bei Nicht-Latino-Afroamerikanern)</li> <li>- Thrombozytenzahl <math>&lt;70 \times 10^9</math> Zellen/l, Hämoglobin-Konzentration <math>&lt;110</math> g/l bei Frauen bzw. <math>120</math> g/l bei Männern, oder Patienten mit erhöhtem Risiko einer Anämie oder für die eine Anämie medizinisch problematisch sein könnte</li> <li>- Serumkreatinin-Spiegel <math>&gt;1,5</math>-fache der oberen Normgrenze (ULN)</li> <li>- schwere psychiatrische Erkrankung in der Anamnese</li> <li>- schwere chronische Begleiterkrankung</li> <li>- Erhalt einer systemischen antineoplastischen oder immunmodulatorischen Behandlung (einschließlich supraphysiologische Dosen von Kortikosteroiden und Bestrahlung) innerhalb der letzten 6 Monate</li> <li>- Erythropoietin-stimulierende Wirkstoffe oder koloniestimulierende Faktoren innerhalb der vorangegangenen 6 Wochen</li> <li>- Beliebiges Studienmedikament innerhalb der vorangegangenen 6 Wochen oder zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie</li> <li>- Verdacht auf übermäßigen Alkoholkonsum und/oder Drogenmissbrauch</li> <li>- Schwangere oder stillende Frauen und männliche Partner von schwangeren Frauen</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	59 Zentren in den Vereinigten Staaten, Portugal und Spanien

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	48-wöchige Behandlung mit subkutanem PEG-IFN $\alpha$ -2a (40 kDa) (PEGASYS, Roche, Basel, Schweiz) mit einer Dosis von 180 $\mu$ g/Woche + orales RBV (COPEGUS, 200-mg-Tabletten, Roche, Basel, Schweiz) mit einer Standarddosis von 800 mg/Tag oder eine gewichtsbasierte Dosis von 1.000 mg/Tag (Körpergewicht <75 kg) oder 1.200 mg/Tag (Körpergewicht $\geq$ 75 kg) in 2 getrennten Dosen mit den Mahlzeiten
6	<b>Zielkriterien</b>	
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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> SVR in der Population aller behandelten Patienten</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RVR</li> <li>- EVR</li> <li>- cEVR</li> <li>- pEVR</li> <li>- Sicherheit</li> </ul> <p>Die Wirksamkeit der Behandlung wurde mit dem COBAS TaqMan HCV-Test (Nachweisgrenze 20 IU/ml, Roche Diagnostics, Basel, Schweiz) bei Baseline, in Woche 4, 12, 24 und 48 während der Behandlung und nach 24 Wochen Follow-up ohne Behandlung (Studienwoche 72) beurteilt. HCV-RNA-Untersuchungen und HCV-Genotyp-Analysen (Versant HCV Genotype 2.0 Assay, Bayer) wurden von einem Zentrallabor (Cenetrion Diagnostics, Ltd, Cedar Creek, Texas, USA) durchgeführt.</p> <p>Rasches virologisches Ansprechen (RVR) war als nicht nachweisbare HCV-RNA im Serum in Woche 4 definiert. Frühes virologisches Ansprechen (EVR) war als nicht nachweisbare HCV-RNA (&lt;20 IU/ml) oder Rückgang um <math>\geq 2</math> log<sub>10</sub> in Woche 12 definiert. Komplettes virologisches Ansprechen (cEVR) war als nicht nachweisbare HCV-RNA im Serum in Woche 12 definiert. Partielles EVR (pEVR) war als Rückgang der HCV-RNA um &gt;2 log<sub>10</sub> bei Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA in Woche 12 definiert. SVR war als nicht nachweisbare HCV-RNA am Ende des unbehandelten Follow-up (Woche 72)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		definiert. Patienten ohne HCV-Messung in Woche 4, 12 oder 72 wurden bei der Bestimmung des RVR, EVR bzw. SVR als Nonresponder betrachtet. Die Sicherheit wurde während Behandlung und Follow-up durch die Überwachung der Vitalparameter, symptomgeleitete körperliche Untersuchungen, Auswertung UE und AIDS-definierender Ereignisse bewertet sowie durch Beurteilung der Child-Pugh-Scores bei Patienten mit Leberzirrhose
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde angenommen, dass eine RBV-Dosis von 800 mg/Tag ein SVR von 30% ergeben würde (ähnlich der 29%-igen SVR-Rate bei Genotyp-1-Patienten in der APRICOT-Studie <sup>4</sup> ). Auf Grundlage dieser Annahme würden Stichprobengrößen von 133 (RBV 800 mg/Tag) und 267 (RBV 1.000/1.200 mg/Tag) Wahrscheinlichkeiten von 0,49 und 0,83 für die Erkennung einer Verbesserung von 10% bzw. 15% bei der SVR-Rate in der gewichtsbasierten Dosierungsgruppe ergeben, mit einem Chi-Quadrat-Test mit einem 2-seitigen Alpha-Niveau von 0,05. Somit umfasste die geplante Rekrutierung mindestens 400 Patienten, die auf die Behandlung mit RBV 800 mg/Tag und RBV 1.000/1.200 mg/Tag randomisiert (1:2) werden sollten. Der Rekrutierungsplan legte außerdem fest, dass maximal 20% der Studienteilnehmer eine Zirrhose, inkomplette Zirrhose oder Übergang zu einer Zirrhose haben durften und dass etwa 100 Nicht-Latino-Afroamerikaner in Studienzentren in den USA aufgenommen werden sollten
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es gab keine im Protokoll definierte Stoppregel; das Absetzen der Behandlung wegen unzureichender therapeutischer Reaktion lag im Ermessen des Prüfarztes.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	computergenerierte Randomisierungsliste
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach geographischer Region, nicht-Hispanic afroamerikanischer Ethnizität und Vorhandensein oder Fehlen von Zirrhose bei der Leberbiopsie
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte	Die computergenerierte Randomisierungsliste wurde vom Sponsor gepflegt und war Studienzentren, Monitoren, Statistikern oder

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	anderen Mitgliedern des Studienpersonals des Sponsors nicht zugänglich
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die computergenerierte Randomisierungsliste wurde vom Sponsor gepflegt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	RBV und entsprechende Placebo-Tabletten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Population aller behandelten Patienten umfasste alle Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Patienten ohne ein Ergebnis am Ende des Follow-up (SVR) wurden in der primären Wirksamkeitsanalyse als Nonresponder (kein SVR) betrachtet. Die SVR-Raten in den zwei Behandlungsgruppen wurden mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test verglichen, stratifiziert nach geografischer Region, Ethnizität und Zirrhose. Es wurde eine univariate logistische Regressionsanalyse mit einer Wald-Chi-Quadrat-Statistik angewandt, um die Beziehung zwischen den einzelnen demografischen Merkmalen und Baseline-Krankheitscharakteristika und dem SVR nach Kombination beider Behandlungsgruppen zu untersuchen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen nach Ethnizität
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Standarddosis: 138, gewichtsbasierte Dosis: 277 b) Standarddosis: 135, gewichtsbasierte Dosis: 275 c) Standarddosis: 135, gewichtsbasierte Dosis: 275

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
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	Der erste Patient wurde im Juni 2006 gescreent, der letzte schloss das Follow-up im April 2009 ab.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe

a: nach CONSORT 2010.

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

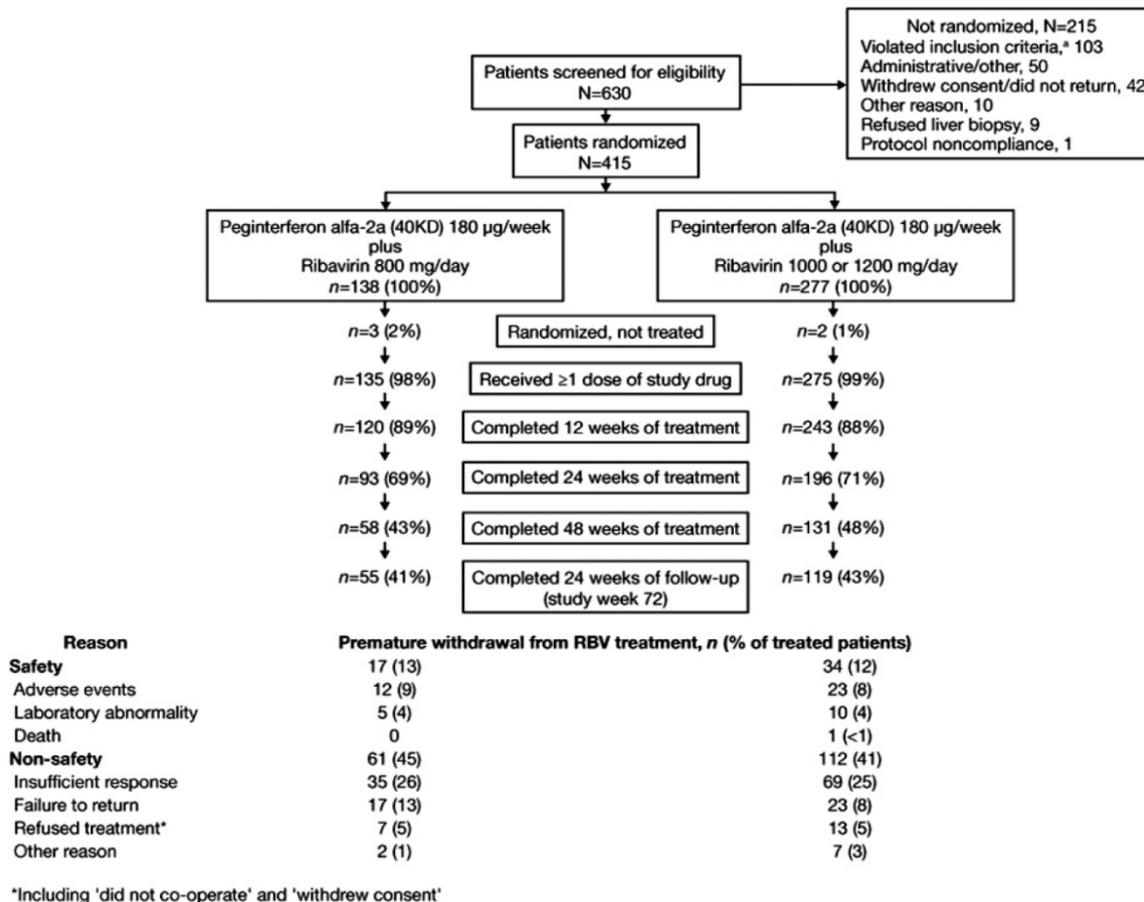


Abbildung 70: Patientenfluss der Studie Rodriguez-Torres 2012

Tabelle 4-292 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rossignol 2009

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Sicherheit und antiviralen Wirksamkeit von Nitazoxanid in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFNa)-2a, mit oder ohne Ribavirin, zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C, die mit Genotyp 4 infiziert sind
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisiert, kontrolliert, keine Angabe zum Verhältnis
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zuvor unbehandelte Erwachsene</li> <li>- 18 Jahre oder älter</li> <li>- chronische Hepatitis C, basierend auf der Anwesenheit von anti-HCV und nachweisbare Serum-HCV-RNA über 6 Monate oder länger in Verbindung mit einer Leberbiopsie, die innerhalb von 3 Monaten vor der Aufnahme in die Studie durchgeführt wurde und deren Befunde einer chronischen Hepatitis C entsprechen</li> <li>- HCV-Genotyp 4</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kein Ansprechen auf eine frühere Interferon-basierte Therapie</li> <li>- nicht in der Lage, orale Medikamente einzunehmen</li> <li>- nicht in der Lage zu verhüten</li> <li>- andere Ursachen der Lebererkrankung</li> <li>- Koinfektion mit HBV</li> <li>- Alkoholismus in der Anamnese oder Alkoholkonsum von mehr als 40 g/Tag, oder andere Begleiterkrankungen wie Hämoglobinopathie oder schlecht eingestellter Diabetes mellitus, die es unwahrscheinlich machten, dass der Therapiezyklus abgeschlossen werden konnte</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	2 Zentren in Ägypten

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Gruppe 1 (Standardtherapie):</p> <p>PEG-IFNa-2a 180 µg einmal wöchentlich und gewichtsbasiertes Ribavirin 1.000 oder 1.200 mg/Tag (je nach Körpergewicht &lt;75 kg bzw. ≥75 kg) in geteilten Dosen über 48 Wochen</p> <p>Gruppe 2 (duale Therapie):</p> <p>orales Nitazoxanid 500 mg (Alinia, Romark Laboratories, LC) zweimal täglich mit Mahlzeiten über 12 Wochen als Teil einer Monotherapie-Lead-in-Phase, gefolgt von weiterem Nitazoxanid als Ergänzung zu Injektionen von PEG-IFNa-2a (Pegasys, Hoffman-LaRoche, Basel, Schweiz) 180 µg einmal wöchentlich für weitere 36 Wochen.</p> <p>Gruppe 3 (Triple-Therapie):</p> <p>nach Abschluss der 12-wöchigen Lead-in-Phase (Nitazoxanid 500 mg zweimal täglich) Triple-Therapie mit Nitazoxanid 500 mg zweimal täglich, PEG-IFNa-2a 180 µg einmal wöchentlich und oralem Ribavirin (Viracure; Oktober Pharma, 6th of October City, Ägypten) in 2 geteilten Dosen von 1.000 bzw. 1.200 mg/Tag über 36 Wochen</p>
6	<b>Zielkriterien</b>	
6a	<p>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</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>SVR 24 Wochen nach Ende der Behandlung</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rasches virologisches Ansprechen (RVR), definiert als Serum-HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze nach 4 Wochen der Kombinationstherapie</li> <li>- komplettes frühes virologisches Ansprechen, definiert als Serum-HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze nach 12 Wochen der Kombinationstherapie</li> <li>- Ansprechen am Ende der Behandlung, definiert als Serum-HCV-RNA unter der Nachweisgrenze am Ende der Behandlung</li> <li>- Raten der ALT-Normalisierung wurden zu mehreren Zeitpunkten beurteilt</li> <li>- Baseline-Leberbiopsieproben wurden unter Verwendung des histologischen Aktivitätsindex nach Knodell bewertet.</li> <li>- die bewerteten Sicherheitsparameter umfassten UE und Laborsicherheitstests, die bei jedem Besuchstermin durchgeführt wurden.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Patienten wurden alle 4 Wochen während der Behandlung und in den Wochen 4, 8, 12 24 nach der Behandlung mit klinischen Untersuchungen und Laborstudien beobachtet. Die Serum-HCV-RNA wurde von zwei verschiedenen Labors untersucht, das eine verwendete Bayer Versant V3.0 (untere Nachweisgrenze = 615 IU/ml; Bayer, Tarrytown, NY,USA), das andere Abbott m2000 (untere Nachweisgrenze = 12 IU/ml; Abbott, Des Plaines, IL, USA). Bei den Patienten wurde nur dann festgestellt, dass sie nicht nachweisbare Serum-HCV-RNA hatten, wenn das Virus in beiden Tests nicht nachweisbar war.
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße von 40 in Gruppe 1 und je 28 in den Gruppen 2 und 3 wurde prospektiv berechnet, um eine Power von mehr als 80% zu erzielen, um einen Unterschied von 35% bei den proportionalen SVR-Raten (Gruppe 3 vs. Gruppe 1) mithilfe des exakten Fisher-Tests mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu erkennen
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	vom Sponsor erstellte, computergenerierte Randomisierungsliste
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	keine Angabe
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Eine vom Sponsor erstellte, computergenerierte Randomisierungsliste wurde verwendet, um die Studienmedikation für die einzelnen Patienten mit gedruckten Etiketten unter Angabe der Patientennummer zu verpacken. Die Studienärzte nahmen geeignete Patienten in die Studie auf und randomisierten sie sequentiell auf 1 der 3 Behandlungsgruppen, indem sie das nächste verfügbare nummerierte Paket der Studienmedikation verwendeten
<b>10</b>	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?	vom Sponsor erstellte Randomisierungsliste  Die Studienärzte nahmen geeignete Patienten in die Studie auf und randomisierten sie sequentiell auf 1 der 3 Behandlungsgruppen, indem sie das nächste verfügbare

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		nummerierte Paket der Studienmedikation verwendeten
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	<p>a) Nein b) Nein c) Ja</p> <p>Das Laborpersonal war gegenüber der Zuteilung der Behandlungsgruppe verblindet. Teilnehmer und Studienärzte waren nicht verblindet</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primäre Wirksamkeitsanalyse war dazu vorgesehen, die proportionalen SVR-Raten für Patienten in der Gruppe mit Nitazoxanid plus PEG-IFN plus Ribavirin und in der Gruppe mit PEG-IFN plus Ribavirin mithilfe eines 2-seitigen exakten Fisher-Tests und einem $\alpha$ -Wert von 0,05 zu vergleichen. Die SVR-Raten für Patienten in der Gruppe mit PEG-IFN plus Ribavirin und in der Gruppe mit PEG-IFN plus Nitazoxanid wurden durch die Berechnung des 95%-Konfidenzintervalls für die Differenz der proportionalen SVR-Raten verglichen. Die vorläufigen proportionalen virologischen SVR-Raten wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests oder des exakten Fisher-Tests verglichen. Die mittlere Verminderung der HCV-RNA-Spiegel von Baseline bis Woche 4 der Kombinationstherapie wurde mit Hilfe der Varianzanalyse und des Student-t-Tests verglichen. Die Verminderung der Serum-HCV-RNA während der 12-wöchigen Lead-in-Phase wurden mithilfe der Varianzanalyse für wiederholte Messungen analysiert. Alle Wirksamkeitsanalysen wurden auf einer Intention-to-treat-Basis durchgeführt und Abbrecher wurden als Therapieversagen behandelt. Die Analysen wurden mit der JMP-Statistiksoftware, Version 5.1.1 (SAS Institute, Cary, NC) ausgeführt
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden exploratorische logistische Regressionsanalysen durchgeführt, um demographische und krankheitsbezogene Merkmale zu identifizieren, die Prädiktoren für das SVR sind.
<b>Resultate</b>		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) PEG-IFN/RBV : 40, PEG-IFN/NTZ : 28, PEG-IFN/RBV/NTZ : 29 b) PEG-IFN/RBV : 40, PEG-IFN/NTZ : 28, PEG-IFN/RBV/NTZ : 28 c) PEG-IFN/RBV : 40, PEG-IFN/NTZ : 28, PEG-IFN/RBV/NTZ : 28
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Rekrutierung erfolgte zwischen März und August 2006 und die Studie wurde, einschließlich des Follow-up-Zeitraums, im Februar 2008 abgeschlossen
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde abgeschlossen

a: nach CONSORT 2010.

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

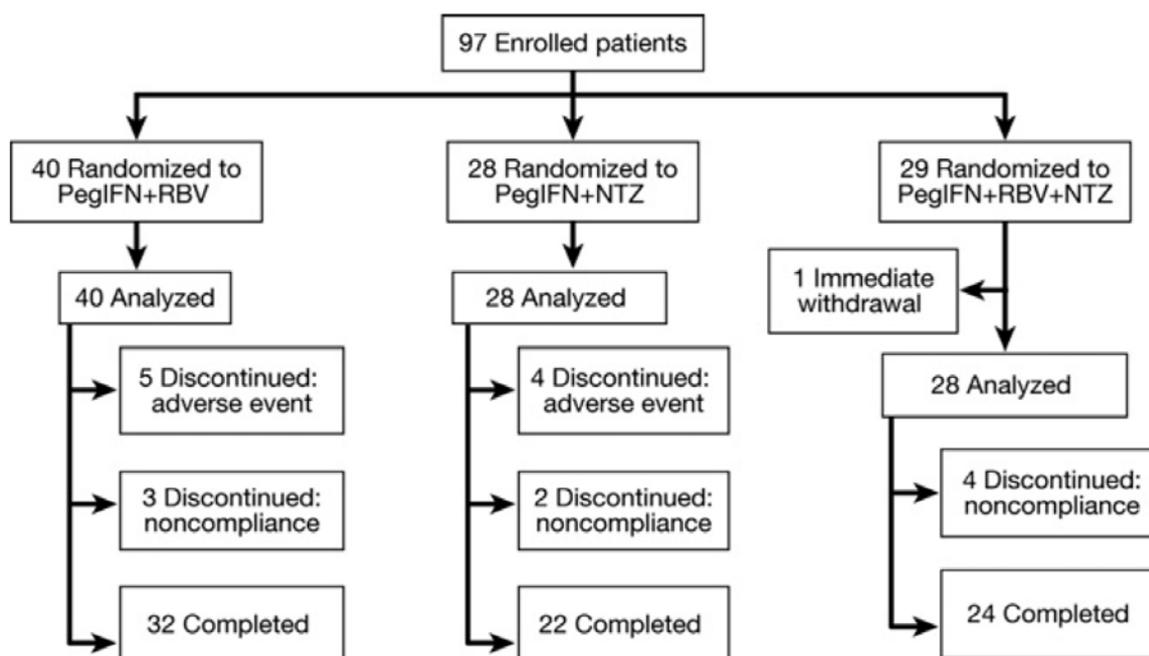


Abbildung 71: Patientenfluss der Studie Rossignol 2009

Tabelle 4-293 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sjogren 2007

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Sicherheit und des antiviralen Ansprechens von Interferon und Ribavirin (gemäß Konsensrichtlinien) gegenüber pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFNa)-2b und Ribavirin bei zuvor unbehandelten Patienten, die chronisch mit HCV-Genotyp 1 infiziert sind
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Proof-of-concept, offen, multizentrisch, randomisiert, kontrolliert, prospektiv, Verhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 Jahre alt oder älter</li> <li>- Diagnose einer chronischen HCV-Infektion des Genotyps 1</li> <li>- nachweisbare HCV-RNA im Serum</li> <li>- Leberbiopsie im Einklang mit der Diagnose einer chronischen Hepatitis C-Infektion</li> <li>- Patienten mit Leberzirrhose waren für die Aufnahme in die Studie geeignet</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dekompensierte Lebererkrankung</li> <li>- Hämoglobin &lt;13 g/dL bei Männern und &lt;12 g/dL bei Frauen</li> <li>- Leukozytenzahl &lt;3.000/mm<sup>3</sup></li> <li>- Neutrophilenzahl &lt;1.500/mm<sup>3</sup></li> <li>- Thrombozytenzahl &lt;75.000/mm<sup>3</sup></li> <li>- Prothrombinzeit &gt;2 Sek. über der oberen Normgrenze.</li> <li>- Lebererkrankung anderer Ursache als chronische Hepatitis C oder schwere Depressionen oder andere schwere psychiatrische Erkrankungen in der Anamnese</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	keine Angabe
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	Gruppe 1: Interferon (Infergen; InterMune, Inc., Brisbane, CA), 15 µg subkutan dreimal

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>wöchentlich gemäß Konsensrichtlinien, plus generisches orales gewichtsbasiertes Ribavirin (Ribasphere; Three Rivers Pharmaceuticals, Cranberry Township, PA) täglich (1.000 mg/Tag bei ≤75 kg, 1.200 mg/Tag bei &gt;75 kg)</p> <p>Gruppe 2:          pegyliertes Interferon alfa (PEG-IFNα)-2b (PEGINTRON, Schering-Plough, Kenilworth, NJ), 1,5 µg/kg subkutan einmal wöchentlich, plus orales gewichtsbasiertes Ribavirin (Rebetol, Schering-Plough) täglich (1.000 mg/Tag bei ≤75 kg, 1.200 mg/Tag bei &gt;75 kg).</p> <p>Wenn HCV-RNA in Woche 24 im Serum nachweisbar war, wurde die Behandlung als gescheitert betrachtet und beendet; wenn HCV-RNA-Spiegel nach 24 Wochen nicht nachweisbar waren, wurde die Behandlung entsprechend der ursprünglichen Randomisierung über insgesamt 48 Wochen fortgesetzt.</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u>          SVR, definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 24 nach der Behandlung (Woche 72).</p> <p>Keine ausdrückliche Erwähnung sekundärer Endpunkte. Dokumentierte Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sicherheit</li> <li>- Lebensqualität [Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Depressionsskala des Center for Epidemiological Studies (CES-D), Fatigue Severity Scale (FSS), Hepatitis Quality of Life Questionnaire (HQLQ)], ausgefüllt von den Patienten bei Baseline, in den Wochen 4, 12, 24, 36 und 48 sowie 24 Wochen nach der Behandlung</li> </ul> <p>HCV-RNA und HCV-Genotyp wurden in einem Zentrallabor untersucht (National Genetics Institute, Los Angeles, CA). Die HCV-RNA wurde bei Baseline und in den Wochen 12, 24, 48 und 72 mittels des quantitativen Superquant Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion-Tests gemessen (National Genetics Institute; Nachweisgrenze 100 Kopien/ml).</p> <p>Sicherheitsbeurteilungen wurden in den Wochen 1 und 4, dann alle 4 Wochen bis Woche 48 sowie in den Wochen 12 und 24</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		nach der Behandlung durchgeführt.
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	keine Angabe
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	computergestütztes System
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	keine Angabe
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	keine Angabe
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analysen wurden sowohl an der Intention-to-treat-(ITT)- als auch der Per-Protocol-(PP)-Population durchgeführt. Die SVR-Raten in den beiden Behandlungsgruppen wurden mittels des Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests verglichen. Der Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, um die Veränderungen der Depressions-Scores, Müdigkeitswerte, Lebensqualitäts-Scores und der Serum-Spiegel von Alaninaminotransferase (ALT) in Woche 72 zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu vergleichen. Darüber hinaus wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit wiederholten Messungen durchgeführt, um die Lebensqualitäts-Scores während des

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienzeitraum zu vergleichen. Darüber hinaus wurde eine ANOVA mit wiederholten Messungen durchgeführt, um die Lebensqualitäts-Scores über den Zeitverlauf der Studie zu vergleichen. Faktorenanalyse und Korrelationsanalyse wurden verwendet, um Faktoren im Zusammenhang mit Depressionen zu identifizieren und Vergleiche zwischen den Fragebögen vorzunehmen
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	SVR nach Baseline-Viruslast
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Konsensus-Interferon: 30, PEG-IFNa - 2b: 29  b) Konsensus-Interferon: 30, PEG-IFNa - 2b: 29  c) Konsensus-Interferon: 30, PEG-IFNa-2b: 29
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	keine Angabe
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

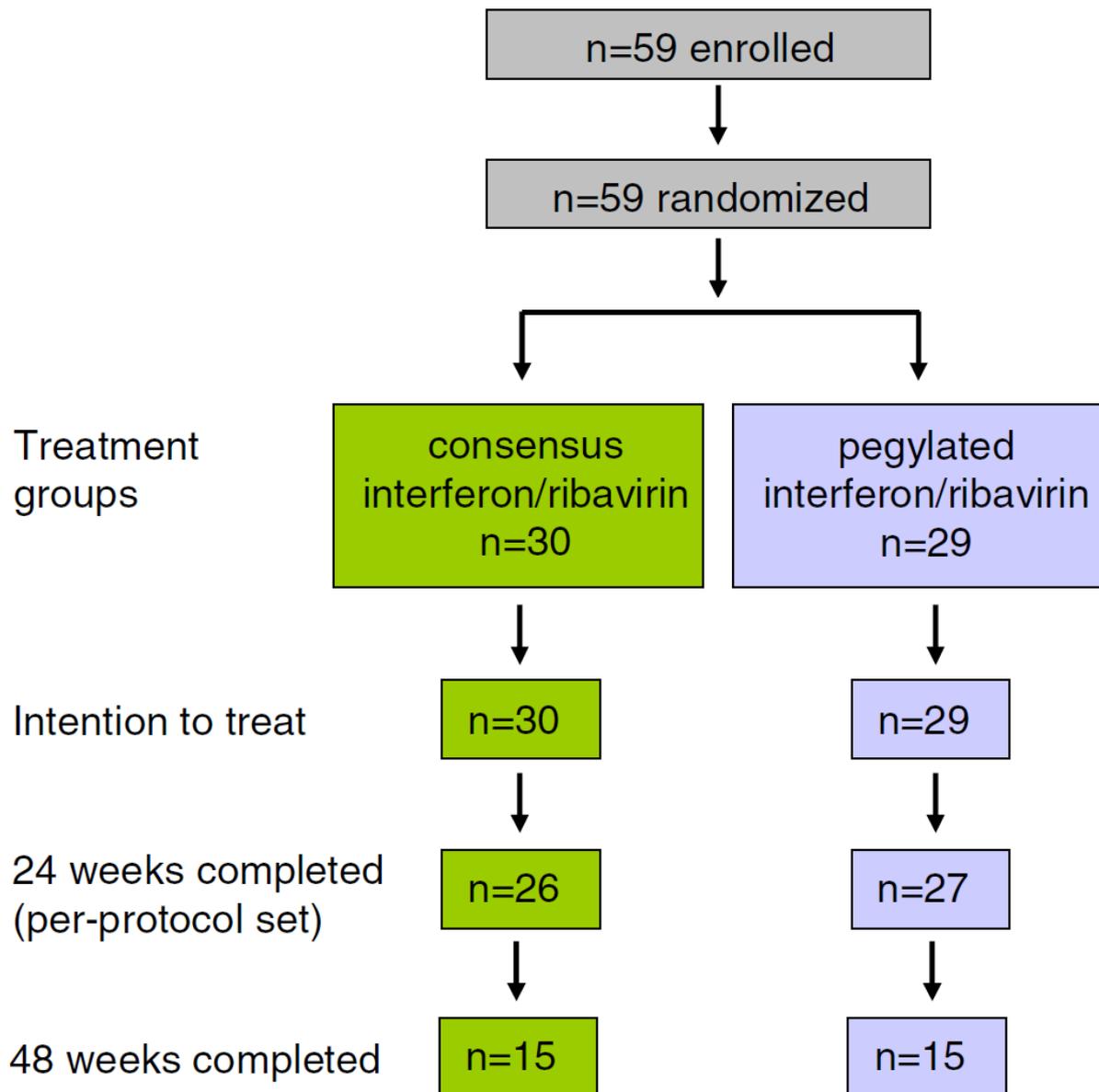


Abbildung 72: Patientenfluss der Studie Sjogren 2007

Tabelle 4-294 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Yu 2008

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, ob 24 Wochen Behandlung mit pegyliertem Interferon /Ribavirin ausreichen, um bei HCV-Genotyp 1-infizierten Patienten, die eine RVR erreichen, eine SVR-Rate zu erhalten ist, die mit der Rate der 48-wöchigen Standardtherapie vergleichbar ist. Das sekundäre Ziel war die Untersuchung, welche Faktoren mit RVR und SVR bei Patienten, die eine Behandlung von 24 bzw. 48 Wochen erhalten, verbunden sind
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	offen, prospektiv, randomisiert, aktiv kontrolliert, Verhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zuvor unbehandelte, taiwanische Patienten</li> <li>- Chronische Hepatitis C</li> <li>- Alter 18 bis 65 Jahre</li> <li>- Seropositiv auf HCV-Antikörper (Enzymimmunoassay der dritten Generation, Abbott Laboratories, North Chicago, IL) und auf HCV-RNA mittels eines qualitativen Polymerase-Kettenreaktion-(PCR)-Assays (Cobas Amplicor Hepatitis C-Virus-Test, Version 2.0, Roche Diagnostics, Branchburg, NJ; Nachweisgrenze: 50 IU/ml)</li> <li>- Leberbiopsie, die chronischer Hepatitis entsprach, innerhalb 1 Jahres vor Aufnahme in die Studie</li> <li>- Erhöhter Alaninaminotransferase-Spiegel im Serum bei mindestens zwei Messungen innerhalb von 6 Monaten vor Eintritt in die Studie</li> <li>- Genotyp-1-Infektion</li> <li>- Neutrophilenzahl größer als <math>1.500 \text{ mm}^{-3}</math></li> <li>- Thrombozytenzahl größer als <math>9 \times 10^4 \text{ mm}^{-3}</math></li> <li>- Hämoglobinwert über 12 g/dL bei</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Männern und über 11 g/dL bei Frauen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serum-Kreatinin-Wert von weniger als 1,5 mg/dL</li> <li>- keine Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>- Anwendung einer zuverlässigen Methode der Empfängnisverhütung</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HCV-Infektion mit anderem Genotyp als HCV-1</li> <li>- Hepatitis-B-Oberflächenantigen</li> <li>- Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus</li> <li>- Autoimmunhepatitis</li> <li>- primäre Gallenzirrhose</li> <li>- sklerosierende Cholangitis</li> <li>- Morbus Wilson</li> <li>- Alpha-1-Antitrypsin-Mangel</li> <li>- dekompensierte Zirrhose</li> <li>- offensichtliche hepatische Insuffizienz</li> <li>- gegenwärtiger oder früherer Alkoholmissbrauch (<math>\geq 20</math> g täglich)</li> <li>- psychiatrische Erkrankung</li> <li>- frühere Lebertransplantation</li> <li>- Hinweise auf Leberzellkarzinom</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	ein medizinisches Zentrum und drei wichtige regionale Krankenhäuser in Taiwan
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>PEG-IFNa-2a (Pegasys, Roche, Basel, Schweiz, 180 µg/Woche subkutan) plus orales Ribavirin (1.000 mg/Tag bei einem Körpergewicht <math>\leq 75</math> kg und 1.200 mg/Tag für ein Körpergewicht <math>&gt; 75</math> kg) in zwei getrennten Dosen, entweder über</p> <p>24 Wochen oder 48 Wochen</p> <p>mit einem Follow-up-Zeitraum von 24 Wochen</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> SVR, was als seronegativ im HCV-RNA-PCR am Ende der Behandlung und im Follow-up-Zeitraum definiert war.</p> <p>Keine ausdrückliche Erwähnung sekundärer Endpunkte. Dokumentierte Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RVR, definiert durch PCR-negative Serum-HCV-RNA nach 4 Therapiewochen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- frühes virologisches Ansprechen (EVR), definiert als PCR-negativ oder zumindest ein 2-log<sub>10</sub>-Rückgang vom Ausgangswert der Serum-HCV-RNA nach 12 Wochen der Behandlung</li> <li>- virologisches Ansprechen am Ende der Behandlung, definiert als PCR-negative Serum-HCV-RNA am Ende der Behandlung</li> <li>- Relapse, definiert als Wiederauftreten von HCV-RNA während des Follow-up-Zeitraums bei Patienten, bei denen ein virologisches Ansprechen am Ende der Behandlung erzielt wurde</li> <li>- Sicherheit</li> </ul> <p>Die Probanden hatten im ersten Monat alle zwei Wochen ambulante Besuchstermine sowie monatliche Besuchstermine im verbleibenden Behandlungszeitraum als auch während des 24-wöchigen Follow-up. Bei jedem Besuchstermin wurden die Probanden einer körperlichen Untersuchung unterzogen, und UE wurden erfasst. Biochemische und hämatologische Tests wurde mit handelsüblichen Assays durchgeführt. HCV-Genotypen wurden nach der von Okamoto et al. beschriebenen Methode bestimmt. Mittels qualitativer PCR wurde Serum-HCV-RNA bei Baseline, in den Behandlungswochen 4 und 12, am Ende der Behandlung und 24 Wochen nach der Therapie bestimmt. Die Serum-HCV-RNA-Spiegel bei Baseline und in Behandlungs Woche 12 wurden mithilfe des branched DNA-Tests gemessen (Versant HCV RNA 3.0, Bayer, Tarrytown, NJ; Grenze der Quantifizierbarkeit: 615 IU/ml) . Die Leberhistologie wurde von einem einzigen Pathologen, der bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet war, nach dem von Knodell und Scheuer beschriebenen Scoringssystem durchgeführt und in Schweregrade und Stadien eingeteilt</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Annahme einer Abbrecherquote von 10% war die Studie so konzipiert, dass sie einen Unterschied von 12% mit einer Power von 80% oder mehr erkennen konnte
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen	keine Angabe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienabbruch	
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computer-Codierung
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	keine Angaben
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierungssequenz wurde zentral über Telefon oder direkt bei einem Besuch im Büro abgerufen. Die Einzelheiten zur Serie befanden sich in einer Reihe versiegelter Umschläge und waren allen Studienärzten unbekannt, die Probanden in die Studie aufnahmen
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Beurteilung der Wirksamkeit einer antiviralen Behandlung basierte auf einer Intention-To-Treat-Analyse. Es wurden alle Patienten analysiert, die eine Behandlungsdosis PEG-IFN oder Ribavirin erhielten. SVR und das zugehörige 95%-Konfidenzintervall (KI) für die Unterschiede wurden geschätzt. Hinsichtlich der Häufigkeit wurden die Gruppen anhand des Chi-Quadrat-Tests (mit Yates-Korrektur) oder mit Hilfe des exakten Fisher-Tests verglichen. Die Gruppenmittelwerte (als Mittelwert + Standardabweichung dargestellt) wurden mittels Varianzanalyse und Student-t-Test oder gegebenenfalls durch den nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test verglichen. Serum-HCV-RNA-Spiegel wurden nach logarithmischer Transformation der Originalwerte dargestellt. Die Fläche unter der Kurve wurde mittels Receiver-Operating-Characteristics-Analyse verglichen. Es wurde versucht, einen optimalen klinischen Cutoff der Baseline-HCV-Viruslast abzuleiten, die das RVR am

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		besten vorhersagen könnte. Zur Bestimmung des Cutoff-Punktes wurde der Punkt auf der Receiver-Operating-Characteristics-Kurve mit dem kleinsten Abstand zu dem Punkt (0,1) gewählt. Es wurde schrittweise logistische Regression eingesetzt, um zu analysieren, welche Variablen einen besseren prädiktiven Wert für RVR und SVR hatten. Die entsprechenden Verfahren wurden mit Hilfe des Statistikpakets SPSS V.12.0 durchgeführt (SPSS, Chicago, IL). Alle statistischen Analysen basierten auf zweiseitigen Hypothesentests mit Signifikanzniveau von $p < 0,05$ .
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse für die „einfach zu behandelnde“ Population: nach Erreichung eines RVR und einer niedrigen Viruslast (<400.000 IU/ml)
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 24 Wochen: 100, 48 Wochen: 100 b) keine Angabe c) 24 Wochen: 100, 48 Wochen: 100
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	April 2005 - Mai 2007
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

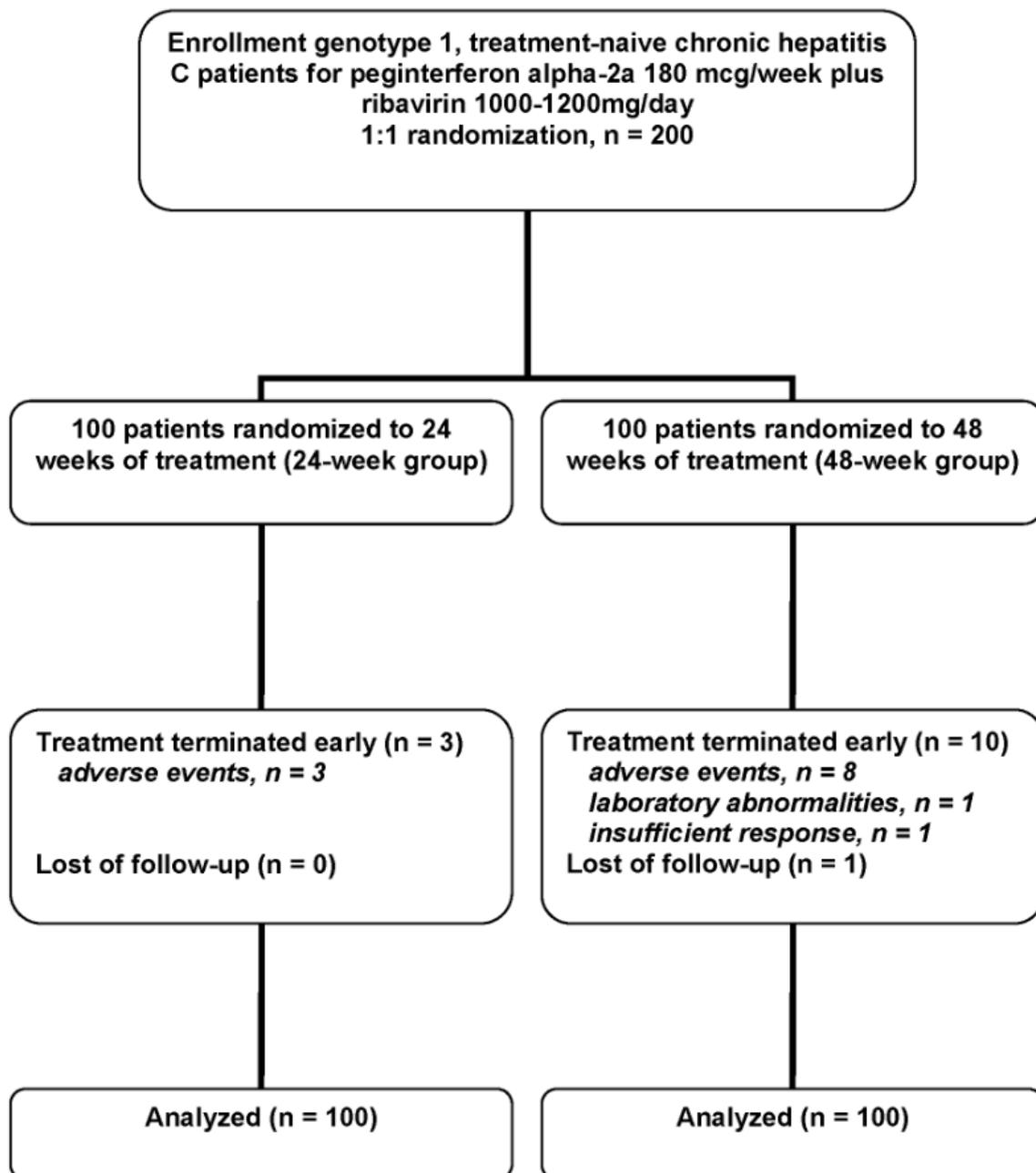


Abbildung 73: Patientenfluss der Studie Yu 2008

Tabelle 4-295 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Labarga 2012

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung, ob die präventive Gabe von Erythropoetin in den ersten 4 Wochen der Therapie zusammen mit doppelten Dosen von RBV bei Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion die antivirale Aktivität mit einem reduzierten Anämie-Risiko erhöhen könnte
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, randomisiert, Verhältnis nicht ausdrücklich erwähnt
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>- Bestätigte HIV-Infektion (positive Ergebnisse eines Enzyme-Linked Immunosorbent Assays und einer Western-Blot-Analyse) und HCV-Infektion (Serum-HCV-RNA-Spiegel <math>&gt;1.000</math> IU/ml) seit <math>&gt;6</math> Monaten</li> <li>- Stabile hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) seit <math>&gt;6</math> Monaten ohne Didanosin, Zidovudin oder Stavudin</li> <li>- CD4-Zellzahl <math>&gt;200</math> Zellen/<math>\mu</math>l</li> <li>- HCV-RNA-Spiegel im Plasma <math>&lt;50</math> Kopien/ml</li> <li>- Bei Patienten, die keine antiretrovirale Therapie (ART) erhielten, mussten die CD4-Zellzahl <math>&gt;500</math> Zellen/<math>\mu</math>l und der HIV-RNA-Spiegel im Plasma <math>&lt;10.000</math> Kopien/ml sein</li> <li>- Neben mit HCV-Genotyp 1 oder 4 infizierten Patienten wurden auch solche, die mit HCV-Genotyp 2 oder 3 infiziert waren, in die Studie einbezogen, weil nach europäischen Richtlinien alle von der erhöhten RBV-Exposition profitieren könnten</li> <li>- In der Studie waren Patienten mit jedem Stadium der Leberfibrose erlaubt.</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Frühere Exposition gegenüber Interferon-basierten Therapien</li> <li>- dekompenzierte Zirrhose</li> <li>- schwere neuropsychiatrische</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Erkrankungen - Marker von Autoimmunität (antinukleäre Antikörper >1/160) - Positive Ergebnisse für Hepatitis-B-Oberflächenantigen - Alkoholmissbrauch - Drogenkonsum - Hämoglobinwerte <10 mg/dL und Neutrophilenzahl <1.000 Zellen/ $\mu$ l oder Thrombozyten <75.000 Zellen/ $\mu$ l.
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	keine Angabe
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	gewichtsbasierte RBV-Standarddosierung (1.000 oder 1.200 mg/Tag bei <75 bzw. $\geq$ 75 kg) oder hohe feste Dosierung (2.000 mg/Tag) während der ersten 4 Wochen der Therapie jeweils in Kombination mit PEG-IFNa-2a 180 $\mu$ g/Woche. Die Patienten in letzterer Gruppe erhielten auch subkutanes Erythropoietin- $\beta$ (Neorecormon; Roche) (450 IU/kg) am ersten Tag sowie jede Woche während der ersten 4 Wochen der Therapie. Danach wurde in beiden Behandlungsgruppen an das Gewicht angepasstes RBV bis zum Abschluss der Therapie gegeben. Entsprechend den zum Zeitpunkt des Studienbeginns geltenden Leitlinien wurde über die Dauer der Therapie auf Grundlage des Erreichens eines raschen virologischen Ansprechens entschieden, d. h. nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 4. Mit HCV-Genotyp 1 oder 4 infizierte Patienten wurden über 48 oder 72 Wochen behandelt, während mit HCV-Genotyp 2 oder 3 infizierte Patienten über 24 oder 48 Wochen behandelt wurden. Bei Patienten mit unbefriedigendem virologischem Ansprechen wurden Regeln für einen frühzeitigen Abbruch in den Wochen 12 und 24 angewendet. Dosisanpassungen bei PEG-IFNa und/oder RBV wegen Neutropenie, Thrombozytopenie oder Anämie erfolgten nach Standard-Empfehlungen.
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Ziel:</u> Untersuchung, ob eine durch Erythropoietin ergänzte RBV-Dosierungsinduktion die SVR-Rate bei Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion im Vergleich zur RBV-Standarddosierung erhöhen könnte.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inzidenz von Anämie</li> <li>- RBV-Talkonzentrationen</li> <li>- Auswirkungen der IL28B-Polymorphismen in beiden Behandlungsgruppen.</li> </ul> <p>Die Studienvariablen wurden bei Baseline, in den Wochen 4 und 12 und danach alle 3 Monate bis zum Ende der Therapie erfasst. Weitere Beurteilungen wurden 12 und 24 Wochen nach Absetzen des Medikaments vorgenommen. Zu Studienbeginn wurden die wichtigsten demografischen und anthropometrischen Parameter, die IL28B-Polymorphismen und das mittels transienter Elastometrie bestimmte Leberfibrosestadium erfasst.</p> <p>Bei jedem Besuchstermin wurden die wichtigsten Blutzell- und Biochemie-Analysen, die CD4-Zellzahlen sowie die Plasma-Spiegel von HIV-RNA und HCV-RNA aufgezeichnet. In Woche 4 wurden bei allen Patienten die Talkonzentrationen von RBV gemessen. Alle Patienten unterzeichneten eine Einwilligungserklärung und die Studie wurde von den Ethikkommissionen aller teilnehmenden Kliniken genehmigt.</p> <p>Die Plasma-HCV-RNA wurde mittels eines Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion-(PCR)-Assays (Roche Cobas TaqMan) gemessen, der eine untere Nachweisgrenze von 10 IU/ml hat. Die HCV-Genotypisierung erfolgte mittels eines handelsüblichen Reverse-Transkriptase-PCR-Hybridisierungstests (Versant HCV Genotype v2.0 LiPA; Siemens), der die Gefahr einer falschen Klassifikation des HCV-Genotyps auf ein Minimum reduziert. Die Plasma-HIV-RNA wurde mit dem Test Versant HIV-1 RNA V3.0 (Siemens) gemessen, der eine untere Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml aufweist. Die RBV-Talkonzentrationen im Plasma wurden in Woche 4 mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie bestimmt (wie an anderer Stelle beschrieben); die Blutproben wurden vor der morgendlichen Medikamentendosis genommen.</p> <p>Das Ausmaß der Leberfibrose wurde in den 6 Monaten vor Beginn der HCV-Therapie mittels transienter Elastographie (FibroScan, Echosens) bestimmt. Die Details zu dieser nicht-invasiven Methode, das</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchungsverfahren und die Korrelation zwischen den Einschätzungen der Leberfibrose und den Leberbiopsie-Befunden wurden an anderer Stelle dokumentiert. Der Medianwert aller Tests pro Patient wurde in Kilopascal ausgedrückt. Basierend auf früheren Studien an Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion ergaben sich die folgenden besten Cutoff-Werte nach METAVIR-Stadium: <7,2 kPa für keine oder nur minimale Leberfibrose (METAVIR F0-F1), 7,2-9,5 kPa für moderate Leberfibrose (METAVIR F2), 9,6-14,5 kPa für fortgeschrittene Leberfibrose (METAVIR F3) und >14,5 kPa für Zirrhose (METAVIR F4). Die IL28-Gen-Polymorphismen bei rs12979860 wurden mittels Tests mit DNA-Proben aus peripheren mononukleären Blutzellen untersucht, wobei der 5'-Nuklease-Assay mit allelspezifischen TaqMan-Sonden (ABI TaqMan Allelic Discrimination Kit) und das ABI7900HT Sequence Detection System (Applied Biosystems) verwendet wurden
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	keine Angabe
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angabe
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	keine Angabe
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	keine Angabe
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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	a) keine Angabe b) keine Angabe c) keine Angabe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	vorgenommen?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die wichtigsten Merkmale der Studienpopulation und die verschiedenen bewerteten Parameter werden als Mittelwerte (und SD) oder Anteile ausgedrückt. Vergleiche von kontinuierlichen Variablen wurden, je nach Bedarf, mit parametrischen oder nichtparametrischen Tests durchgeführt. Assoziationen zwischen verschiedenen qualitativen Parametern wurden mittels $\chi^2$ - bzw. Fisher-Tests untersucht. Eine logistische Regressionsanalyse mit Rückwärtsselektion wurde durchgeführt, um mit dem SVR assoziierte Variablen zu identifizieren; in das Modell wurden alle Variablen aufgenommen, die P-Werte <0,5 in der univariaten Analyse hatten. Alle statistischen Analysen wurden mit der SPSS-Software, Version 15.0, (SPSS) vorgenommen. Alle P-Werte waren zweiseitig, und bei P <0,05 wurden Unterschiede als signifikant angesehen.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	keine Angabe
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	keine Angabe
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) keine Angabe b) hohe feste Dosierung: 169, Standarddosierung: 188 c) insgesamt 251 (70%) Patienten; hohe feste Dosierung: 169, Standarddosierung: 188
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt 163 Patienten brachen die PEG-IFNa/RBV-Therapie vorzeitig ab. Dies geschah bei 91 Patienten (25%) wegen des suboptimalen virologischen Ansprechens, was sich in einem Nichterreichen einer mindestens 2-log-Reduktion der Viruslast in Woche 12 bei 63 Patienten (18%) bzw. Nichterreichen einer Nicht-Nachweisbarkeit in Woche 24 bei 28 Patienten (8%) widerspiegelte. In den übrigen Fällen war der frühzeitige Abbruch der Behandlung bei 29 Patienten (8%) auf UE, bei 33 (9%) auf freiwilligen Studienaustritt und bei 10 (3%) auf „Lost-to-Follow-up“ zurückzuführen. Insgesamt erlebten 34 Patienten (9%) einen viralen

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Relapse nach Erlangung der Nicht-Nachweisbarkeit am Ende der Behandlung.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	keine Angabe
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe

a: nach CONSORT 2010.

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

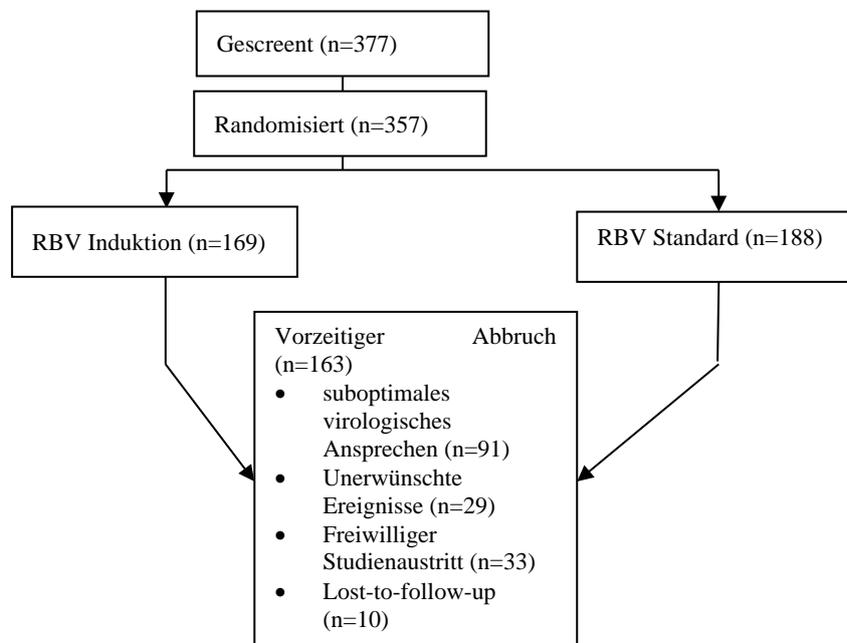


Abbildung 74: Patientenfluss der Studie Labarga 2012

Tabelle 4-296 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Liu 2008

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Direkter Vergleich der Gesamt-SVR-Raten bei asiatischen Patienten mit HCV-1-Infektion, die mit pegyliertem Interferon plus Ribavirin über 24 oder 48 Wochen behandelt wurden
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	multizentrisch, offen, Parallelgruppen mit 2 Gruppen, randomisiert, Verhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zuvor unbehandelt</li> <li>- chronische Hepatitis C</li> <li>- Alter &gt;18 Jahre</li> <li>- Anwesenheit von Anti-HCV-Antikörpern (bestimmt mit Abbott HCV EIA 2.0; Abbott Laboratories)</li> <li>- nachweisbarer Serum-HCV-RNA-Spiegel, bestimmt mittels Echtzeit-PCR-Analyse (Cobas TaqMan HCV Test, Version 2.0, Roche Diagnostics) über &gt;6 Monate</li> <li>- HCV-1-Infektion, bestätigt durch einen reversen Hybridisierungsassay (Inno-LiPA HCV II; Innogenetics)</li> <li>- Serumspiegel von Alaninaminotransferase (ALT) höher als die obere Normgrenze</li> <li>- histologische Leber-Merkmale, die einer chronischen Virushepatitis in den vergangenen 3 Monaten entsprechen</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anämie (Hämoglobinwert &lt;13 g/dL bei Männern und &lt;12 g/dL bei Frauen)</li> <li>- Neutropenie (Neutrophilenzahl &lt;1.500 Zellen/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl &lt;70.000 Zellen/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Mischinfektion mit HCV-1 und einem anderen HCV-Genotyp</li> <li>- Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus oder HIV</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- chronischer Alkoholmissbrauch (tägliches Alkoholkonsum &gt;20 g/Tag)</li> <li>- dekompensierte Zirrhose (Child-Pugh-Klasse B oder C)</li> <li>- Serumkreatinin-Spiegel &gt;1,5-fache der oberen Normgrenze</li> <li>- Autoimmun-Lebererkrankung</li> <li>- Tumorerkrankung</li> <li>- Organtransplantation oder immunsuppressive Therapie</li> <li>- Nachweis von Drogenmissbrauch</li> <li>- Schwangerschaft</li> <li>- schlecht kontrollierte Autoimmunerkrankung</li> <li>- Herz-Kreislauf-Erkrankung</li> <li>- neuropsychiatrische Erkrankungen</li> <li>- Diabetes mellitus mit Retinopathie</li> <li>- mangelnde Bereitschaft zur Empfängnisverhütung während der Studiendauer.</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	5 akademische Zentren in Taiwan (National Taiwan University Hospital und Yun-Lin Branch Hospital, Taipei Municipal Ren-Ai Hospital, Far Eastern Memorial Hospital, Taichung Veterans General Hospital und Taipei Buddhist Tzu Chi General Hospital)
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	24 oder 48 Wochen mit wöchentlichen subkutanen Injektionen von 180 µg PEG-IFNα-2a (Pegasys, F. Hoffman-LaRoche) und täglichem gewichtsbasiertem oralem Ribavirin (Copegus, F. Hoffman-LaRoche, 1.000 mg pro Tag für Patienten, die <75 kg wogen, und 1.200 mg pro Tag für Patienten, die ≥75 kg wogen).
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> SVR-Rate laut Intention-to-treat-Analyse. Patienten, bei denen am Ende des Follow-up-Zeitraums keine Daten vorlagen, wurden so betrachtet, als hätten sie kein SVR erreicht. Die Behandlung wurde bei Patienten abgesetzt, die auf die 48-wöchige Behandlung randomisiert worden waren, jedoch in Woche 24 der Therapie weiterhin eine HCV-Virämie aufwiesen, da sie bei Fortführung der Therapie nur eine minimale Chance auf ein SVR hatten.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- histologische SVR-Rate, definiert als eine Verringerung des modifizierten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>histologischen Aktivitätsindex um mindestens 2 Punkte von Baseline bis zum Follow-up</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- normaler Serum-ALT-Spiegel am Ende des Follow-up-Zeitraums</li> </ul> <p>Weitere Endpunkte: Sicherheit</p> <p>Zur Beurteilung der Sicherheit wurden die Teilnehmer ambulant im Hinblick auf UE und mittels Labortests bewertet.</p> <p>Die Teilnehmer erhielten die Studienmedikamente ambulant über 24 oder 48 Wochen und wurden dann weitere 24 Wochen ohne Therapie beobachtet. Weiterhin erhielten die Patienten ambulante Besuchstermine, um die Wirksamkeit und Sicherheit in den Wochen 1, 2, 4, 6, und 8 der Studie und dann monatlich bis zum Ende des Follow-up-Zeitraums zu beurteilen.</p> <p>Die Befunde von Routine-Labortests, einschließlich Blutbild und Serum-ALT-Spiegel, wurden bei Aufnahme in die Studie und bei jedem folgenden ambulanten Besuchstermin beurteilt; Prothrombin-Zeit Serumalbumin-Spiegel, Bilirubin- und Kreatinin-Spiegel wurden bei der Aufnahme in die Studie und danach alle 12 Wochen bis zum Ende des Follow-up-Zeitraums bewertet. Die Serum-HCV-RNA-Spiegel wurden quantitativ mittels RT-PCR-Analyse (Cobas TaqMan HCV Test, Version 2.0; Roche Diagnostics; Nachweisgrenze 25 IU/ml) bei Baseline, in Woche 4 und 12, am Ende der Behandlung und 24 Wochen nach Ende der Behandlung untersucht. Die HCV-Genotypisierung erfolgte bei Baseline mittels einer reversen Hybridisierungstechnik (Inno-LiPA HCV II; Innogenetics). Darüber hinaus wurde bei Patienten mit HCV-1-Infektion, die auf die 48-wöchige Behandlung randomisiert worden waren, ein zusätzlicher HCV-RNA-Test in Woche 24 der Behandlung durchgeführt</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße wurde auf 152 Patienten in jeder Gruppe geschätzt; Grundlage dafür war eine Typ-I-Fehlerrate von $\alpha = 0,05$ und eine Typ-II-Fehlerrate von $\beta = 0,20$ für einen primären 2-seitigen Test unter Annahme eines 15%-igen Unterschieds

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		bei den SVR-Raten (60% und 75% für 24 bzw. 48 Wochen der Behandlung)
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Zuteilung
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde unter Verwendung von Blockgrößen von 4 oder 6 mittels computergenerierter Zuteilung durchgeführt.
<b>9</b>	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	Computergeneriert
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein  Alle Biopsie-Proben wurden von einem erfahrenen Pathologen, der gegenüber dem klinischen Status der Studienteilnehmer verblindet war, gemäß dem modifizierten histologischen Aktivitätsindex und der Klassifizierung nach Brunt bewertet
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Baseline-Merkmale der Behandlungsgruppen wurden mithilfe des $\chi^2$ -Tests, exakten Fisher-Tests oder ggf. Student-t-Tests verglichen. Die Intention-to-treat-Analyse für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurde für die Patienten durchgeführt, die eine Behandlungszuteilung erhalten hatten. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden nur für Patienten analysiert, die sich gepaarten Leberbiopsien unterzogen hatten, bzw. für Patienten mit verfügbaren Serum-ALT-Spiegeln von Baseline und vom Follow-up. Behandlungsreaktionen, einschließlich

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirksamkeit und Sicherheit, wurden mittels des exakten Fisher-Tests verglichen. Die Beziehung der Merkmale vor und während der Therapie zum primären Wirksamkeitsendpunkt wurde mithilfe von uni- und multivariaten logistischen Regressionsanalysen untersucht. Ein P-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet, und alle statistischen Tests wurden 2-seitig.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Vorhersagbarkeit des anhaltenden virologischen Ansprechens in den 24- und 48-wöchigen Behandlungsgruppen während der Behandlung, mit raschem virologischen Ansprechen (RVR), stratifiziert nach Baseline-Viruslast
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 24 Wochen: 154, 48 Wochen: 154 b) keine Angabe c) 24 Wochen: 154, 48 Wochen: 154
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Juni 2006 - März 2008
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

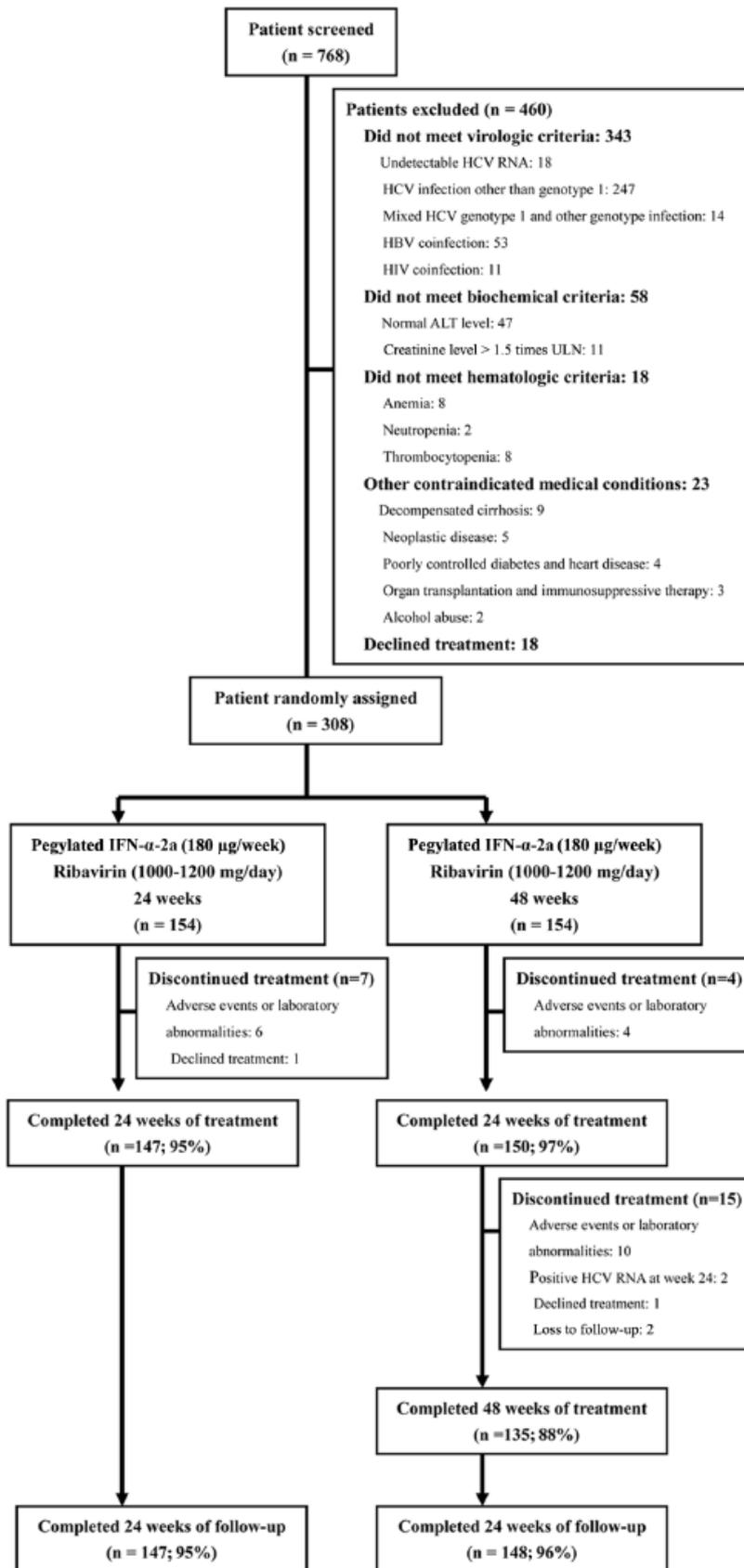


Abbildung 75: Patientenfluss der Studie Liu 2008

Tabelle 4-297 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie McHutchison 2009b

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit der beiden Standardregimes und des experimentellen, niedrig dosierten pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFNa) -2b-Regimes bei zuvor unbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde (alfa-2b)-Studie, Verhältnis: 1:1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 18</math> Jahre oder älter</li> <li>- kompensierte Lebererkrankung aufgrund chronischer HCV-Infektion des Genotyps 1</li> <li>- nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel im Plasma</li> <li>- keine frühere Behandlung gegen Hepatitis C-Infektion</li> <li>- absolute Neutrophilenzahl von 1.500 oder mehr pro Kubikmillimeter</li> <li>- Thrombozytenzahl von 80.000 oder mehr pro Kubikmillimeter</li> <li>- Hämoglobinwert von 12 g (Frauen) bzw. 13 g (Männer) oder mehr pro Deziliter</li> <li>- alle Patienten hatten sich in den 3 Jahren vor dem Screening einer Leberbiopsie unterzogen</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Koinfektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus oder Hepatitis-B-Virus</li> <li>- andere Ursache der Lebererkrankung</li> <li>- schlecht eingestellter Diabetes mellitus (Wert des glykosylierten Hämoglobins <math>&gt; 8,5\%</math>)</li> <li>- morbide Adipositas (Gewicht <math>&gt; 125</math> kg)</li> <li>- schwere Depression oder eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung</li> <li>- aktiver Substanzmissbrauch</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Patienten aus 118 Zentren in den Vereinigten Staaten
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: PEG-IFNa-2b mit der Standarddosis von 1,5 µg pro Kilogramm Körpergewicht pro Woche</p> <p>Gruppe 2: 1,0 µg pro kg pro Woche jeweils in Kombination mit oralem Ribavirin in einer Dosierung entsprechend dem Körpergewicht (40 bis 65 kg = 800 mg pro Tag; &gt;65 bis 85 kg = 1.000 mg pro Tag; &gt;85 bis 105 kg = 1.200 mg pro Tag; &gt;105 bis 125 kg = 1.400 mg pro Tag)</p> <p>Gruppe 3: PEG-IFNa-2a bei einer Dosis von 180 µg pro Woche plus orales Ribavirin in einer Dosierung von 1.000 bis 1.200 mg pro Tag, je nach Körpergewicht (&lt;75 kg = 1.000 mg pro Tag; ≥75 kg = 1.200 mg pro Tag).</p> <p>Bei Patienten, die PEG-IFNa-2a erhielten, wurde die Ribavirin-Dosis auf Basis der Fachinformation der <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) festgelegt. Da die gewichtsbasierte Dosierung von Ribavirin zu Beginn der Studie von der FDA nicht für die Verwendung mit PEG-IFNa-2b zugelassen war, wurde die Ribavirin-Dosis, die in den beiden PEG-IFNa-2b-Gruppen verabreicht wurde, so berechnet, dass sich ein Mittelwert (<math>\pm</math> SD) von <math>13 \pm 2</math> mg pro Kilogramm pro Tag ergab. Grundlage dafür waren Daten aus früheren Studien und aus den Produktinformationen der Europäischen Arzneimittel-Agentur.</p>
6	<b>Zielkriterien</b>	
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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> anhaltendes virologisches Ansprechen, definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA-Spiegel 24 Wochen nach Abschluss der Therapie. Wenn die HCV-RNA-Messung von 24 Wochen nach der Behandlung fehlte, wurde der Spiegel von 12 Wochen nach der Behandlung verwendet. Die Studie umfasste zwei primäre Vergleiche: Standarddosiertes gegenüber niedrig dosiertem PEG-IFNa-2b-Regime sowie Standarddosis-PEG-IFNa-2b gegenüber PEG-IFNa-2a.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- virologische SVR-Raten während der Behandlungsphase</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Relapse, definiert als ein nicht nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel am Ende der Behandlungsphase, mit einem nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel während des Follow-up-Zeitraums.</p> <p><u>Weitere Endpunkte:</u> Sicherheit</p> <p>Die HCV-RNA-Spiegel wurden mithilfe des Cobas TaqMan Assays (Roche) gemessen, der eine untere Grenze der Quantifizierbarkeit von 27 IU/ml hat. Die Messungen wurden bei den Screening-Besuchsterminen 1 und 2 (Baseline) durchgeführt sowie in den Wochen 2, 4, 12, 24 und 48 während des Behandlungszeitraums und in den Follow-up-Wochen 4, 12, und 24. Gemäß anerkannten Leitlinien wurde bei Patienten mit einem unzureichenden virologischen Ansprechen nach 12 Wochen (ein nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel und ein Rückgang von <math>&lt;2 \log_{10}</math> IU gegenüber dem Baseline-Wert) oder nach 24 Wochen (ein nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel) von einem Therapieversagen ausgegangen und die Therapie wurde abgebrochen.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie hatte eine statistische Power von 80%, um bei den Raten des anhaltenden virologischen Ansprechens eine signifikante absolute Differenz von 6,5% zwischen den standard- und niedrigdosierten PEG-IFNa-2b-Regimes und von 7% zwischen dem Standarddosis-PEG-IFNa-2b-Regime und dem PEG-IFNa-2a-Regime zu erkennen. Ein einseitiger Test wurde zum Vergleich der beiden zwei PEG-IFNa-2b-Regimes verwendet, unter der Annahme, dass die Standarddosierung mindestens so wirksam sein würde wie die niedrige Dosierung.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	interaktives Sprachsystem
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach HCV-RNA-Spiegel ( $\leq 600.000$ IU pro Milliliter oder $>600.000$ IU pro Milliliter) und Ethnizität laut eigener Angabe (schwarz oder nicht schwarz).

Item <sup>a</sup>	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	interaktives Sprachsystem
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?	interaktives Sprachsystem
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja  im Hinblick auf die Dosierung von PEG-IFNa-2b.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die beiden primären Vergleiche wurde die Studie als Überlegenheitsstudie konzipiert, um klinisch bedeutsame Unterschiede bei den Raten des anhaltenden virologischen Ansprechens zwischen den drei Regimes zu erkennen.  Mithilfe eines zweiseitigen Tests wurde das Standarddosierung-PEG-IFNa-2b mit PEG-IFNa-2a verglichen. Da es zwei primäre Behandlungsvergleiche gab, wurde die Holm-Bonferroni-Methode verwendet, um die Typ-1-Fehlerrate insgesamt bei 0,05 zu halten. Gemäß dieser Methode muss der niedrigste P-Wert unter 0,025 liegen, damit er eine statistische Signifikanz anzeigt. Wenn dieses Kriterium erfüllt ist, dann muss der höhere P-Wert unter 0,05 liegen, damit er eine statistische Signifikanz anzeigt. Ist der niedrigste P-Wert größer als 0,025, werden keine weiteren Tests durchgeführt. Die P-Werte für die beiden primären Behandlungsvergleiche wurden auf Grundlage eines logistischen Regressionsmodells berechnet, das hinsichtlich der Stratifizierungsfaktoren (Ethnizität und Baseline-HCV-RNA-Spiegel) kontrolliert wurde.  Da keiner der beiden Vergleiche signifikant war, wurden alle P-Werte als nominal betrachtet und als solche gekennzeichnet. Ebenso wurden nominale zweiseitige 95%-

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Konfidenzintervalle angegeben, die für die beiden primären Vergleiche nach einem Mantel-Haenszel-Ansatz unter Kontrolle hinsichtlich der Stratifizierungsfaktoren berechnet wurden. Eine zusammenfassende Statistik wurde für alle drei Behandlungsregimes für Patienten-Subgruppen dokumentiert, die anhand vorselektierter Baseline-Merkmale und eines post hoc definierten Merkmals (Nüchternblutglukose-Spiegel bei Baseline) definiert worden waren.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Multivariable logistische Regressionsanalysen mit Behandlungsregime, vorselektierten Baseline-Merkmalen und drei Post-hoc-Faktoren (Nüchternblutglukose -Spiegel bei Baseline, Hämoglobinwert und Thrombozytenzahl) wurden durchgeführt, um anhaltendes virologisches Ansprechen und Rückfälle zu untersuchen. Zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren des anhaltenden virologischen Ansprechens und eines Relapses wurde ein schrittweises Verfahren eingesetzt (mit P = 0,05 als Schwellenwert für Variablen, die in das endgültige Modell aufgenommen und darin beibehalten werden sollten). Diese Art des Ansatzes war im Analyseplan für das anhaltende virologische Ansprechen vorgegeben, jedoch nicht für den Relapse. Wie vorgegeben war, wurde ebenso die Beziehung zwischen dem Ausmaß und der Schnelligkeit des virologischen Ansprechens in der Behandlungsphase und der Wahrscheinlichkeit für das Erreichen eines anhaltenden virologischen Ansprechens erforscht.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 3.083 b) Standarddosis-PEG-IFN-2b/RBV: 1.019, niedrig dosiertes PEG-IFN-2b/RBV: 1.016, PEG-IFN-2a/RBV: 1.035 c) Standarddosis-PEG-IFN-2b/RBV: 1.019, niedrig dosiertes PEG-IFN-2b/RBV: 1.016, PEG-IFN-2a/RBV: 1.035
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>Charakteristikum</b>	<b>Studieninformation</b>
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	März 2004 - Juni 2006
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe

a: nach CONSORT 2010.

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

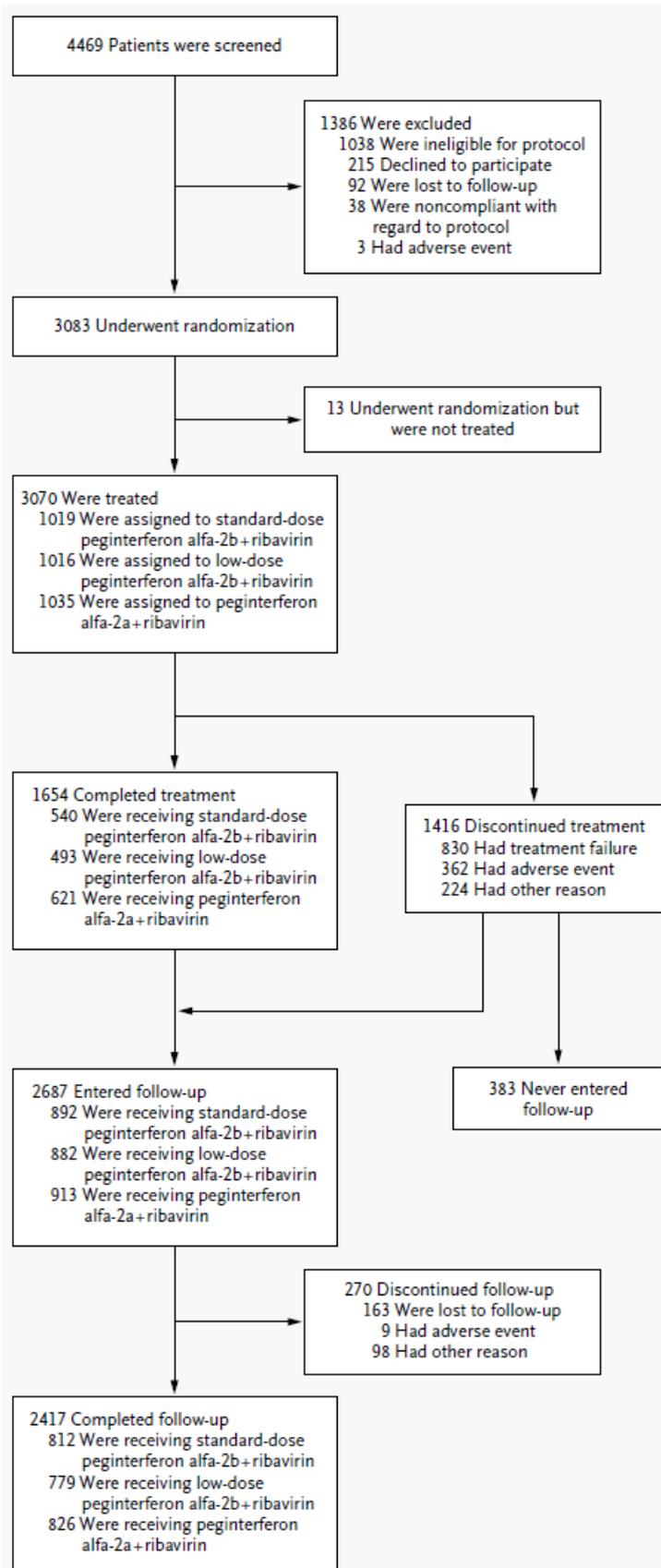


Abbildung 76: Patientenfluss der Studie McHutchison 2009b

Tabelle 4-298 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie McHutchison 2010

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Telaprevir-basierten Therapie bei Patienten mit HCV-Infektion, die bei einem ersten vollständigen Behandlungszyklus mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFNa) und Ribavirin kein anhaltendes Ansprechen erreichten.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisiert, stratifiziert, teilweise Placebo-kontrolliert, teilweise doppelblind, Phase II, Verhältnis: 1:1:1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 bis 70 Jahre alt,</li> <li>- chronische Infektion mit HCV-Genotyp 1,</li> <li>- wurde zuvor wegen HCV-Infektion mit PEG-IFNa und Ribavirin behandelt, erreichte aber kein anhaltendes virologisches Ansprechen (das frühere Ansprechen der Patienten auf mindestens 12 Wochen einer Therapie mit PEG-IFNa und Ribavirin wurde anhand von Krankenakten und Unterlagen zu früheren HCV-RNA-Spiegeln bestimmt und war definiert als Nonresponse (d. h. ein nicht nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel wurde niemals während oder am Ende des Behandlungszeitraums erreicht), Relapse (d. h. ein nicht nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel während der Behandlung über mindestens 42 Wochen, aber während des Follow-up wurde ein nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel beobachtet und kein anhaltendes virologisches Ansprechen erreicht) oder Breakthrough (d. h. nicht nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel während des Behandlungszeitraums, aber nachweisbare Spiegel vor seinem Ende).)</li> <li>- seronegativ für Hepatitis-B-Oberflächenantigen und Antikörper gegen HIV Typ 1 und 2</li> <li>- absolute Neutrophilenzahl von 1.500</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder mehr pro Milliliter</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombozytenzahl von 100.000 oder mehr pro Milliliter</li> <li>- normale Bilirubin-Werte.</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dekompenzierte Lebererkrankung</li> <li>- Leberzellkarzinom</li> <li>- andere klinisch signifikante Lebererkrankung (eine Leberbiopsie musste innerhalb von 3 Jahren vor der Studie durchgeführt worden sein)</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	53 internationale Zentren (41 in den Vereinigten Staaten [einschl. 1 in Puerto Rico], 6 in Kanada, 3 in den Niederlanden und 3 in Deutschland)
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>T12PR24:</p> <p>Telaprevir (VX-950, Vertex Pharmaceuticals) plus PEG-IFNa-2a (Pegasys, Roche) und Ribavirin (Copegus, Roche) über 12 Wochen, gefolgt von Placebo und PEG-IFNa-2a und Ribavirin für die nächsten 12 Wochen</p> <p>T24PR48:</p> <p>Telaprevir plus PEG-IFNa-2a und Ribavirin über 24 Wochen, gefolgt von PEG-IFNa-2a und Ribavirin für die nächsten 24 Wochen</p> <p>T24P24:</p> <p>Telaprevir und PEG-IFNa-2a über 24 Wochen.</p> <p>PR48 (Kontrolle):</p> <p>Placebo plus PEG-IFNa-2a plus Ribavirin über 24 Wochen, gefolgt von PEG-IFNa-2a und Ribavirin für die nächsten 24 Wochen</p> <p>Telaprevir (eine orale Tablette) wurde in einer einzigen Anfangsdosis von 1.125 mg verabreicht, gefolgt von einer Dosis von 750 mg alle 8 Stunden während des vorgegebenen Behandlungszeitraums. PEG-IFNa-2a wurde in einer Dosis von 180 µg pro Woche durch subkutane Injektion verabreicht. Ribavirin wurde zweimal täglich in einer Dosis von 1.000 mg pro Tag für Patienten mit einem Gewicht von weniger als 75 kg und einer Dosis von 1.200 mg pro Tag für Patienten mit einem Gewicht von 75 kg oder mehr verabreicht.</p>
6	<b>Zielkriterien</b>	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer)	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Anhaltendes virologisches Ansprechen, definiert als nicht nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel im Plasma 24 Wochen nach der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>letzten Dosis der Studienmedikation. Die Analyse umfasste Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>Keine ausdrückliche Erwähnung sekundärer Endpunkte. Dokumentierte Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- virologisches Ansprechen am Ende der Behandlung</li> <li>- virologisches Ansprechen in Woche 4 und Woche 12</li> <li>- frühes virologisches Ansprechen</li> <li>- Relapse</li> <li>- Sicherheit</li> </ul> <p>Die Plasma-HCV-RNA-Spiegel wurden mit Hilfe des COBAS TaqMan HCV-Tests, Version 1.0 (Roche Molecular Systems) bestimmt, mit einer unteren Grenze der Quantifizierbarkeit von 30 IU/ml und einer unteren Nachweisgrenze von 10 IU/ml. Die Messungen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während des Behandlungszeitraums durchgeführt und konnten je nach zugeteilter Behandlung variieren: an Tag 1 und in den Wochen 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 36, 40, 44 und 48. Alle Patienten mit nicht nachweisbarem HCV-RNA-Spiegel (&lt;10 IU pro Milliliter) am Ende des Behandlungszeitraums wurden weiterhin beobachtet, um die Dauerhaftigkeit dieses Ansprechens in den Wochen 4, 12 und 24 nach der letzten Dosis zu beurteilen. Darüber hinaus wurde in den Telaprevir-Gruppen eine 48-Wochen-Beurteilung bei Patienten durchgeführt, die die zugeteilte Behandlung abgeschlossen hatten</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Die Analyse des virologischen Ansprechens nach Fibrose-Status war nicht im Protokoll vorgegeben.</p> <p>Drei Variablen – Geschlecht, Body-Mass-Index und An- oder Abwesenheit von Leberzirrhose – wurden post hoc in die logistischen Regressionsmodelle aufgenommen und ebenfalls untersucht</p>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Unter der Annahme einer Rate des anhaltenden virologischen Ansprechens von 45% in den Telaprevir-Gruppen und 20% in der Kontrollgruppe berechneten die Autoren, dass eine Rekrutierung von etwa 110 Patienten in jede der vier Gruppen erforderlich wäre, damit die Studie eine</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		statistische Power von 90% hätte, um einen signifikanten Unterschied bei den Raten des anhaltenden virologischen Ansprechens zwischen den Gruppen zu erkennen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Vom Komitee wurden drei vorgegebene, unverblindete Zwischenüberprüfungen durchgeführt: eine, als 25% der Patienten 4 Wochen Behandlung abgeschlossen hatten; eine, als alle Patienten 12 Wochen Behandlung abgeschlossen hatten; und eine, als 50% der Patienten 24 Wochen Behandlung abgeschlossen hatten. Nach jeder Überprüfung erstellte das unabhängige <i>Data and Safety Monitoring Committee</i> einen zusammenfassenden Bericht, der an die klinischen Zentren verteilt wurde, wobei die unverblindeten Daten nicht offen gelegt wurden. Das Datenmanagement und die Zwischenanalysen wurden vom Duke Clinical Research Institute durchgeführt. Eine einzelne statistische Zwischenanalyse wurde von einer Statistik-Gruppe, die unabhängig vom Sponsor war, durchgeführt, nachdem der letzte Patient den Besuchstermin in Woche 36 absolviert hatte. Die Analyse umfasst keine Analyse des primären Endpunkts; daher war keine Anpassung an das zweiseitige 5%-Signifikanzniveau erforderlich
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angabe
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert, um die vier Behandlungsgruppen im Hinblick auf Ethnizität/ethnische Gruppe (schwarz vs. nicht schwarz) und früheres virologisches Ansprechen (Erreichen oder Nicht-Erreichen eines nicht nachweisbaren HCV-RNA-Spiegels) auszugleichen. Darüber hinaus wurde die Patientenrekrutierung so begrenzt, dass keine der beiden Strata des früheren Ansprechens mehr als 60% der gesamten Studienpopulation ausmachte.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	keine Angabe
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja  In den ersten 24 Wochen waren die Behandlungszuteilungen für die Patienten in zwei der drei Telaprevir-Gruppen doppelt verblindet (T12PR24 und T24PR48, aber nicht T24P24)
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo entspricht Telaprevir
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Endpunkt war ein anhaltendes virologisches Ansprechen, definiert als nicht nachweisbarer HCV-RNA-Spiegel im Plasma 24 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Die Analyse umfasste Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Mithilfe der vorgegebenen logistischen Regressionsmodelle wurde die Beziehung zwischen SVR-Raten und Behandlungszuteilung, Ethnizität/ethnischer Gruppe, früherem virologischem Ansprechen, Baseline-HCV-RNA-Spiegel, HCV-Genotyp und Alter zu beurteilen. Drei weitere Variablen – Geschlecht, Body-Mass-Index und An- oder Abwesenheit von Leberzirrhose – wurden post hoc hinzugefügt und ebenfalls untersucht.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) T12PR24: 116, T24PR48: 117, T24P24: 115, PR48: 117 b) T12PR24: 115, T24PR48: 113, T24P24: 111, PR48: 114 c) T12PR24: 115, T24PR48: 113, T24P24: 111, PR48: 114
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Februar - Juni 2007
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

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

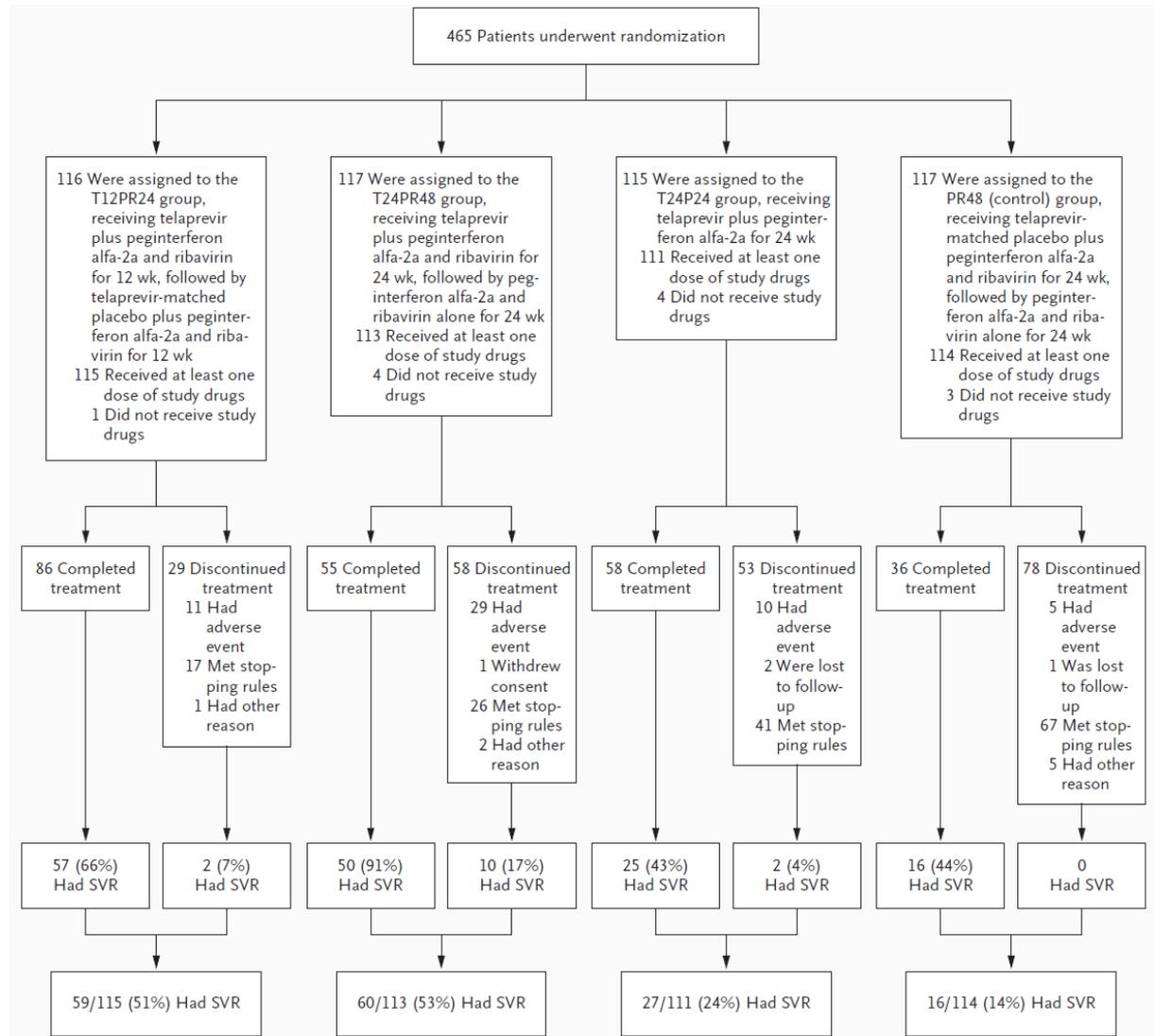


Abbildung 77: Patientenfluss der Studie McHutchison 2010

Tabelle 4-299 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Miyase 2012

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Sicherheit und antiviralen Wirksamkeit von pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFNa)-2a plus Ribavirin im Vergleich zu PEG-IFNa-2b plus Ribavirin bei japanischen Patienten mit chronischer Hepatitis C-Virus-infektion vom Genotyp 1
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	prospektive, randomisierte, offene, monozentrische Studie, Verhältnis: 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>- zuvor nicht mit PEG--IFN behandelte Erwachsene</li> <li>- HCV-Genotyp 1</li> <li>- HCV-RNA-Spiegel <math>&gt;5,0</math> log IU/ml</li> <li>- Leberbiopsie wurde innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Behandlung durchgeführt</li> <li>- Anwendung von Verhütungsmethoden während der Behandlung und 6 Monate nach Ende der Behandlung</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämoglobinwert <math>&lt;10</math> g/dL</li> <li>- Leukozytenzahl <math>&lt;1,8 \times 10^3/\text{mm}^3</math> oder Thrombozytenzahl <math>&lt;7,0 \times 10^4/\text{mm}^3</math></li> <li>- Auffälliger Serumkreatininspiegel</li> <li>- Positiv auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen</li> <li>- Positiv auf humanes Immundefizienz-Virus</li> <li>- Andere Ursache der Lebererkrankung</li> <li>- Leberdekomensation in der Anamnese</li> <li>- Klinisch relevante Depression oder eine andere psychische Erkrankung</li> <li>- Krebs</li> <li>- Schwere Herz-, Lungen- oder Nierenerkrankung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Unkontrollierter Diabetes</li> <li>- Schwere Hypertonie mit vaskulären Komplikationen (inkl. Retinopathie)</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Durchgeführt im NTT West Kyushu Hospital (Kumamoto, Japan)
<b>5</b>	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Die dem PEG-IFNa-2a-Regime zugeteilten Patienten erhielten RBV in Kombination mit subkutanem PEG-IFNa-2a in einer Dosierung von 180 µg einmal wöchentlich.</p> <p>Die dem PegIFNa-2b-Regime zugeteilten Patienten erhielten RBV in Kombination mit subkutanem PEG-IFNa-2b einmal wöchentlich mit einer Dosis von 60-150 µg/kg Körpergewicht (35-45 kg = 60 µg, 46-60 kg = 80 µg, 61-75 kg = 100 µg, 76-90 kg = 120 µg, 91-120 kg = 150 µg).</p> <p>Die RBV-Dosierung wurde in beiden Regimes anhand des Körpergewichts bestimmt (600 mg/Tag bei Patienten ≤60 kg; 800 mg/Tag bei Patienten mit 60-80 kg; 1.000 mg/Tag bei Patienten &gt;80 kg). Die Patienten, die ein frühes virologisches Ansprechen (EVR) aufwiesen (nicht nachweisbare Serum-HCV-RNA-Spiegel nach 12 Wochen der Behandlung), wurden über 48 Wochen behandelt, während Patienten, die ein langsames virologisches Ansprechen aufwiesen (nicht nachweisbare Serum-HCV-RNA-Spiegel 12-36 Wochen nach Beginn der Behandlung), 72 Wochen nach einem Standardbehandlungsprotokoll für japanische Patienten behandelt wurden. Die Therapie wurde abgebrochen, wenn der HCV-RNA-Spiegel in Woche 12 der Behandlung um &lt;2 log gesunken war oder wenn HCV-RNA in Behandlungswoche 36 noch nachweisbar war.</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p>Keine ausdrückliche Erwähnung von primären und sekundären Endpunkten. Dokumentierte Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SVR</li> <li>- Sicherheit</li> </ul> <p>Die HCV-RNA-Spiegel wurden mit dem Cobas TaqMan-Assay (Roche Diagnostics, Tokio, Japan) vor der Behandlung (Woche 0) gemessen sowie in den Studienwochen 2, 4, 8, 12, 24 und 36, am Ende der Behandlung und in Woche 24 nach Ende der Behandlung. SVR war als die Abwesenheit nachweisbarer Serum-HCV-RNA in Woche 24 nach Ende</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		der Behandlung definiert. Das homöostatische Modell der Insulinresistenz (HOMA-IR) wurde anhand der Werte für Nüchtern-Plasmaglukosewert und Insulin berechnet, die wie oben beschrieben gemessen wurden. UE wurden bei jedem ambulanten Besuchstermin aufgezeichnet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde so konzipiert, dass sie eine Power von 80% hatte, um einen Unterschied von 15% oder mehr zwischen den 2 Behandlungsgruppen bei den SVR-Raten zu erkennen. Auf Grundlage dieser Annahme waren insgesamt 100 Patienten pro Gruppe geplant.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angabe
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	keine Angabe
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	keine Angabe
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) keine Angabe b) Ja c) Die Interpretation der histologischen Proben wurde von einem erfahrenen Leber-Pathologen durchgeführt, der hinsichtlich der klinischen Informationen der Patienten verblindet war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären	Kontinuierliche Variablen wurden als

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	und sekundären Zielkriterien	Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. Für kategoriale Variablen wurden die Häufigkeiten berechnet, und die Unterschiede zwischen der Randomisierungsgruppen wurden mit dem $\chi^2$ -Test oder exakten Fisher-Test ausgewertet. Zum Vergleich der kontinuierlichen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Gegebenenfalls wurden die 95%-Konfidenzintervalle (KI) berechnet, um die Unterschiede zwischen den Behandlungen zu beurteilen. Eine schrittweise multivariate logistische Regressionsanalyse wurde verwendet, um die unabhängigen Effekte der Behandlung und der Baseline-Faktoren, wie Alter, Body-Mass-Index (BMI), Geschlecht, HOMA-IR, HCV-RNA-Spiegel, Alaninaminotransferase-(ALT)-Spiegel, $\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidase-(GTP)-Spiegel, Albuminwert, Thrombozytenzahl, $\alpha$ -Fetoprotein-(AFP)-Spiegel, SNPs nahe IL28B (rs8099917), histologische Erscheinungsbild und Behandlungsgeschichte, auf die Wahrscheinlichkeit des Erreichens von SVR zu untersuchen. Alle P-Werte waren 2-seitig mit einem Schwellenwert von 0,05 für statistische Signifikanz. Alle statistischen Verfahren wurden mit PASW Statistics, Version 18 für Windows (SPSS, Chicago, IL, USA) durchgeführt.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	keine Angabe
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 206 b) PEG-IFNa-2a plus RBV: 101, PEG-IFNa-2b plus RBV: 100 c) PEG-IFNa-2a plus RBV: 101, PEG-IFNa-2b plus RBV: 100
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde von Mai 2007 bis Januar 2010 durchgeführt Die Patienten wurden zwischen März 2008 und Januar 2010 randomisiert

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe

a: nach CONSORT 2010.

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

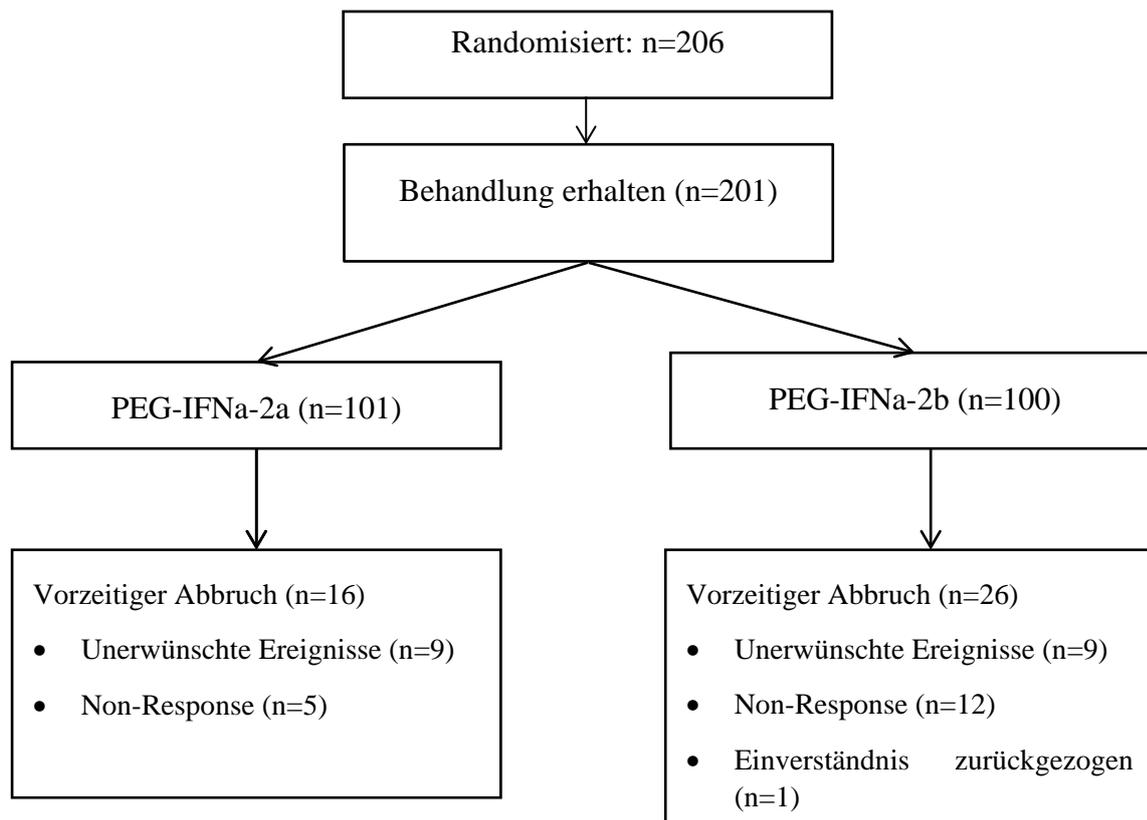


Abbildung 78: Patientenfluss der Studie Miyase 2012

Tabelle 4-300 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Muir 2011

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p><i>Erneute Behandlung mit Telaprevir-Kombinationstherapie bei Hepatitis C-Patienten mit gut charakterisiertem Ansprechen bei einer früheren Behandlung</i></p> <p>Die erneute Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFNa) und Ribavirin (PR) bietet bei Patienten, die bei einer früheren PR-Behandlung kein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) erreicht hatten, eine begrenzte Chance auf ein SVR. Diese Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit einer Telaprevir-basierten Behandlung in Kombination mit PR in gut charakterisierten Patienten, die in den Kontrollgruppen von drei klinischen Phase-II-Studien kein SVR erreicht hatten</p>
	<b>Einleitung</b>	
2	Hintergrund	<p>In den letzten zehn Jahren stellte die Kombination von PEG-IFNa und RBV das Standard-Behandlungsregime bei chronischer Hepatitis C (CHC) dar. Auch wenn dies bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- und -3-Infektion sehr effektiv ist, führen PEG-IFNa und RBV nur bei 40% bis 52% der Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion zu einem anhaltenden virologischen Ansprechen (SVR).<sup>5,6</sup> Für die vielen Patienten, die nicht auf PEG-IFNa und RBV angesprochen haben, sind die Optionen begrenzt. Aktuelle Richtlinien der Gesellschaft empfehlen individualisierte Entscheidungen über eine erneute Behandlung, unterstützen aber keine umfassende erneute Behandlung, da ein Ansprechen bei Nonrespondern wenig wahrscheinlich und die Rate weiterer Rückfälle bei Relapser hoch ist. Telaprevir ist ein Hemmer der nicht-strukturellen 3/4A (NS3/4A) HCV-Protease. In verschiedenen klinischen Studien hat das Medikament im Vergleich mit PEG-IFNa und RBV allein erhöhte SVR-Raten gezeigt, wenn es in Kombination mit PEG-IFNa und RBV an unbehandelte und zuvor behandelte Patienten verabreicht wurde. Die vorliegende Studie wurde zunächst als Rollover-Protokoll konzipiert, um Telaprevir den Patienten in den Kontrollgruppen der früheren Phase-II-Telaprevir-Studien anzubieten, die kein SVR erreicht hatten. Dieser Ansatz bot die Möglichkeit, die Sicherheit und Wirksamkeit von Telaprevir in Kombination mit PEG-IFNa-2a und RBV bei HCV-Genotyp 1-infizierten Patienten, die kein SVR bei der früheren Behandlung erreicht hatten, weiter zu charakterisieren.</p>
	<b>Methoden</b>	
3	Patienten (z.B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilnahme an PROVE-1, -2 oder -3</li> <li>• Hepatitis C-Infektion des Genotyps 1</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dekompenzierte Lebererkrankung</li> <li>• Koinfektion mit dem Hepatitis-B- oder humanen Immundefizienz-Virus</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten wurden an 28 Zentren in den USA, Puerto Rico, Kanada, Frankreich, Deutschland, Österreich und Großbritannien in die Studie aufgenommen
4	Intervention	<p>Alle Patienten erhielten über 12 Wochen Telaprevir (Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, MA) in Kombination mit PEG-IFNa-2a 40 kDa (Pegasys, Roche, Nutley, NJ) und RBV (Copegus, Roche), gefolgt von PEG-IFNa-2a und RBV. Telaprevir wurde bei einer Dosis von 750 mg alle 8 Stunden verabreicht. PEG-IFNa-2a wurde in einer Dosis von 180 µg pro Woche subkutan verabreicht. RBV wurde zweimal täglich in einer Dosis von 1.000 mg/Tag für Patienten mit einem Gewicht von weniger als 75 kg und einer Dosis von 1.200 mg/Tag für Patienten mit einem Gewicht von 75 kg oder mehr verabreicht. Wachstumsfaktoren, einschließlich Erythropoese stimulierende Substanzen, waren während der Dauer der Studie verboten. Im ursprünglichen Studiendesign erhielten die Patienten ein 24-wöchiges Regime, das aus 12 Wochen mit PEG-IFNa-2a, RBV und Telaprevir bestand, gefolgt von weiteren 12 Wochen mit PEG-IFNa-2a und RBV. Ergebnisse aus der früheren Nonresponder-Phase-II-Studie<sup>10</sup> und vorläufige Ergebnisse aus der vorliegenden Studie führten zu einer Änderung der Behandlungsdauer mit PEG-IFNa-2a und RBV entsprechend dem Ansprechen bei der früheren Behandlung. Laut geändertem Protokoll erhielten Patienten, die zuvor Null-Responder auf PEG-IFNa-2a und RBV waren, 12 Wochen der Triple-Therapie mit PEG-IFNa-2a, RBV und Telaprevir, gefolgt von 36 Wochen mit PEG-IFNa-2a und RBV. Bei Patienten, die zuvor ein partielles Ansprechen, einen Breakthrough oder Relapse erlebten, wurde die Dauer ihres Behandlungsregimes anhand ihres viralen Ansprechens in den ersten 12 Wochen der Triple-Therapie mit Telaprevir bestimmt. Wenn Patienten aus diesen Gruppen ein erweitertes rasches virologisches Ansprechen (eRVR, definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 4 und 12) mit der Triple-Therapie erreichten, schlossen sie einen 24-Wochen-Zyklus mit 12 Wochen PEG-IFNa-2a und RBV alleine ab. Wenn Patienten aus diesen Gruppen kein eRVR mit der Triple-Therapie erreichten, absolvierten sie einen 48-Wochen-Zyklus mit 36 weiteren Wochen PEG-IFNa-2a und Ribavirin</p>
5	Ziele	Die Studie wurde ursprünglich entwickelt, um Patienten, die in den Kontrollgruppen (Placebo plus PEG-IFNa-2a und RBV) der Phase-II-Studien mit Telaprevir-Kombinationstherapie kein SVR erreicht hatten, den Zugang zu Telaprevir zu ermöglichen. Diese offene, nicht randomisierte Studie bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion des Genotyps 1 bewertete die Ergebnisse der Behandlung mit einem Telaprevir-basierten Therapieregime bei diesen Patienten mit gut charakterisierter vorheriger Reaktion auf PEG-IFNa-2a und RBV. Vergleiche zwischen Gruppen nach vorheriger Reaktion oder zwischen 24- und 48-Wochen-Regimes waren nicht Ziele dieser Studie.
6	Zielkriterien (z.B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA im Plasma 24 Wochen nach Abschluss der Behandlung (SVR) Keine ausdrückliche Erwähnung sekundärer Endpunkte. Weitere dokumentierte Endpunkte: Nicht nachweisbare HCV-RNA während des</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungszeitraums, Relapse, Sicherheit</p> <p>Die Patienten wurden während der ersten 4 Wochen der Behandlung wöchentlich und anschließend alle 4 Wochen bis zum Ende des 24- oder 48-wöchigen Behandlungszyklus beurteilt. Nach Abschluss der Therapie wurden die Patienten 14 Tage nach der letzten Dosis der Medikation und dann in den Wochen 4, 12, 24 und 48 beurteilt. Die Sicherheitsbewertungen erfolgten durch Überwachung der unerwünschten Ereignisse, körperliche Untersuchung und Überprüfung der Labormessungen zu Hämatologie und Serumchemie. Plasma-HCV-RNA-Spiegel wurden bei jedem Studienbesuch mit dem COBAS TaqMan HCV-Test, V. 2.0 (untere Grenze der Quantifizierbarkeit 25 IU/ml) gemessen.</p>
7	Fallzahlbestimmung	Für diese Studie wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt, da sie ursprünglich zum Ziel hatte, den Patienten in den Kontrollgruppen der ursprünglichen Studien, an denen diese teilgenommen hatten, den Zugang zu Telaprevir zu ermöglichen
8	Zuordnungsmethode	keine Angabe
9	Verblindung	Nein
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<u>Kleinste Analyseeinheit</u> : Patient
11	Statistische Methoden	<p>Die Analyse umfasste Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Auch wenn das Protokoll geändert wurde, um eine längere Dauer der Behandlung zu ermöglichen, war es nicht dafür konzipiert, die Ergebnisse in den Gruppen mit unterschiedlicher Behandlungsdauer zu vergleichen.</p> <p><u>Software</u>:</p> <p>Alle statistischen Analysen wurden mit der validierten Version 9.1.3 des SAS-Systems (SAS Institute, Cary, NC) durchgeführt</p>
	<b>Resultate</b>	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Flow-Chart
13	Aufnahme / Rekrutierung	Aufnahme und Behandlung der Patienten zwischen Oktober 2007 und November 2008
<b>a: TREND Statement (<a href="http://www.cdc.gov/trendstatement/">http://www.cdc.gov/trendstatement/</a>)</b>		

*Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.*

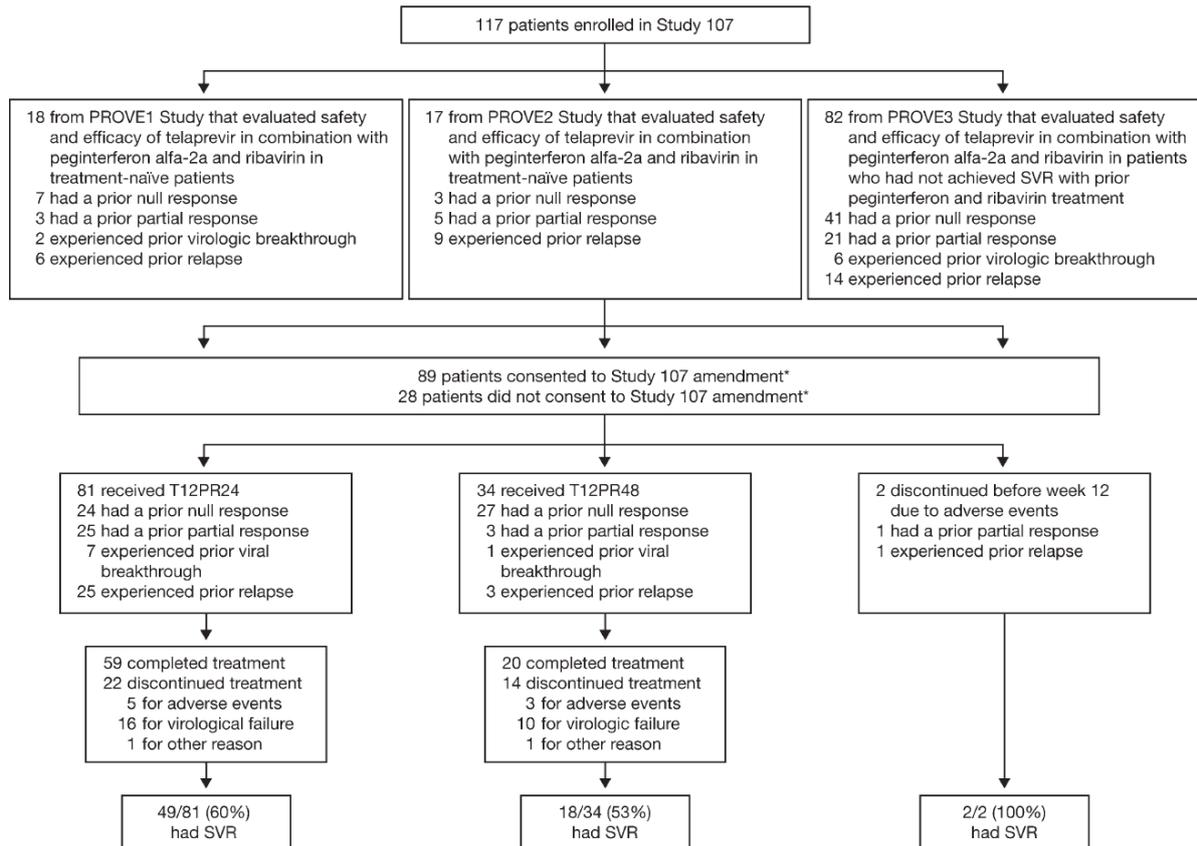


Abbildung 79: Patientenfluss der Studie Muir 2011

Tabelle 4-301 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Nelson 2012

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie war es, das optimale Behandlungsregime von Balapiravir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFNa) -2a (40 kDa) und Ribavirin (RBV) bei zuvor unbehandelten Patienten zu ermitteln, die mit Genotyp 1 infiziert waren.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	internationale, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-II-Parallelgruppenstudie; Verhältnis: 1:1:1:1:1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Protokoll wurde aus Sicherheitsgründen am 29. Mai 2008 geändert, nachdem 516 Patienten (100%) in die Studie aufgenommen worden waren. Alle Patienten in Gruppe D brachen die Behandlung mit Balapiravir ab und wechselten zur offenen Behandlung mit PEG-IFNa-2a (40 kDa) plus RBV.</p> <p>In allen anderen Behandlungsgruppen wurde die geplante Dauer der Behandlung mit Balapiravir (bzw. Balapiravir-Placebo) von 24 auf 12 Wochen verkürzt. Patienten aller Gruppen, die 12 oder mehr Behandlungswochen mit Balapiravir abgeschlossen hatten, mussten diese Medikation absetzen und wechselten zur offenen Behandlung mit PEG-IFNa-2a (40 kDa) plus Ribavirin.</p> <p>Das Protokoll wurde dann am 29. Oktober 2008 erneut geändert, weil Fälle dauerhafter Lymphopenie aufgetreten waren. Alle Patienten wurden ihrer Behandlungszuteilung gegenüber entblindet. Bei den Patienten, die Balapiravir erhielten und bei denen sich eine CD4+-Zahl &lt;200 Zellen/mm<sup>3</sup> ergab, wurde die Behandlung mit PEG-IFNa-2a (40KD) und RBV dauerhaft abgebrochen. Bei Patienten mit einer CD4+-Zahl &lt;500 Zellen/mm<sup>3</sup> war eine häufige Überwachung auf opportunistische Infektionen erforderlich, und es empfahl sich, eine prophylaktische Behandlung für opportunistische Infektionen in Erwägung zu ziehen.</p>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- erwachsene Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- zuvor unbehandelt</li> <li>- HCV-Infektion des Genotyps 1 (vorhandene HCV-Antikörper und HCV-RNA-Titer <math>\geq 50.000</math> IU/ml im Serum)</li> <li>- HCV-Genotyp 1, bestätigt durch molekularen Test</li> <li>- Leberbiopsie innerhalb der zurückliegenden 24 Monate (36 Monate bei Patienten mit Zirrhose oder inkompletter Zirrhose bzw. Übergang zu einer Zirrhose), die chronischer Hepatitis C entspricht</li> <li>- Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose laut einer Biopsie innerhalb der zurückliegenden 36 Monate musste eine kompensierte Lebererkrankung vorliegen (Child-Pugh-Klasse A), ein Serum-<math>\alpha</math>-Fetoprotein-Spiegel <math>&lt; 100</math> ng/ml und kein Hinweis auf ein Leberzellkarzinom bei einer computergestützten Ultraschalltomographie oder Kernspintomographie innerhalb der zurückliegenden 2 Monate</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infektion mit anderem HCV-Genotyp als Genotyp 1</li> <li>- serologischer Nachweis einer Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus oder dem humanen Immundefizienz-Virus</li> <li>- Body-Mass-Index <math>&lt; 18</math> kg/m<sup>2</sup> oder <math>\geq 36</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>- absolute Neutrophilenzahl <math>&lt; 2 \times 10^9</math> Zellen/l</li> <li>- Thrombozytenzahl <math>&lt; 90 \times 10^9</math> Zellen/l</li> <li>- Hämoglobinkonzentration <math>&lt; 120</math> g/l bei Frauen bzw. <math>&lt; 130</math> g/l bei Männern (oder bei Patienten mit Risikofaktoren für Anämie bzw. bei denen Anämie medizinisch problematische wäre)</li> <li>- Serumkreatinin-Spiegel <math>&gt; 1,5</math>-fache der oberen Normgrenze</li> <li>- Verwendung Erythropoese-stimulierender Wirkstoffe oder Koloniestimulierender Faktoren zur Erhöhung hämatologischer Parameter, um eine Aufnahme in die Studie zu erleichtern</li> <li>- Patienten, die zuvor ein Interferonpräparat, Ribavirin (bzw. Ribavirin-Analogen) oder einen experimentellen HCV-Protease- oder Polymerase-Hemmer erhalten hatten</li> <li>- Anamnese mit oder Nachweis einer</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anderen chronischen Lebererkrankung als chronischer Hepatitis C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aktuelle oder frühere chronische Erkrankung in der Anamnese (einschl. einer schweren Lungen- oder psychiatrischen Krankheit)</li> <li>- Anamnese oder Nachweis einer klinisch relevanten ophthalmologischen Erkrankung</li> <li>- schwangere oder stillende Frauen und männliche Partner schwangerer Frauen</li> <li>- Patientinnen im gebärfähigen Alter und männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter mussten während der Behandlung und nach der letzten Ribavirindosis entsprechend dem vor Ort zugelassenen Ribavirin-Label zwei Formen effektiver Empfängnisverhütung verwenden.</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	64 Zentren in Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und den USA.
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten in sechs Gruppen (A bis F) wurden einer Behandlung mit oralem Balapiravir (in Form von 500-mg-Tabletten) in einer Dosis von 500, 1.000 oder 1.500 mg 2x täglich (BID) in Kombination mit subkutanem PEG-IFNa-2a (40 kDa; PEGASYS<sup>®</sup>, Roche, Basel, Schweiz) in einer Dosis von 90 oder 180 µg 1x wöchentlich und oralem Ribavirin (COPEGUS<sup>®</sup> in Form von 200-mg-Tabletten, Roche, Basel, Schweiz) in einer Dosis von 1.000 mg/Tag (bei einem Körpergewicht &lt;75 kg) oder 1.200 mg/Tag (bei einem Körpergewicht ≥75 kg) zugeteilt. Patienten in den Gruppen A, B, D, E und F mussten Balapiravir in Woche 24 absetzen und wurden weitere 24 Wochen lang mit PEG-IFNa-2a (40 kDa) 180 µg/Woche plus RBV 1.000 bzw. 1.200 g/Tag behandelt; es ergab sich also eine Gesamt-Behandlungsdauer von 48 Wochen. Die Behandlungsdauer für Patienten in Gruppe C hing vom Ergebnis des HCV-RNA-Tests in Woche 4 ab: Patienten mit nicht nachweisbarer Serum-HCV-RNA (&lt;15 IU/ml) in Woche 4, deren HCV-RNA bis Woche 22 nicht nachweisbar blieb, mussten die gesamte Behandlung in Woche 24 abbrechen. Patienten, die dieses Kriterium nichts erfüllten, mussten die Behandlung mit der Kombination aus den 3 Medikamenten für weitere 24 Wochen fortsetzen, sodass sich ein Gesamt-Behandlungsdauer von 48 Wochen ergab. Patienten, die der Kontrollgruppe (G) zugewiesen worden waren, bekamen 48</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Wochen lang ein orales Balapiravir-Placebo (bis Woche 24) in Kombination mit PEG-IFNa-2a (40 kDa) plus RBV.
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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 Wirksamkeitsendpunkt:</u> Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR), definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA (<15 IU/ml) nach 24-wöchigem Follow-up ohne Behandlung (Studienwoche 48 bei Patienten mit RVR in Gruppe C und Studienwoche 72 bei allen anderen Patienten). <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> - RVR in Woche 4 - vollständiges frühzeitiges virologisches Ansprechen (vollständiges EVR, nicht nachweisbare HCV-RNA) in Woche 12
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	keine Angabe
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	computergenerierte Randomisierungsliste
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifiziert nach geographischer Region
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die computergenerierte Randomisierungsliste wurde an einem zentralen Verwahrungsort aufbewahrt, zu dem nur die für die Randomisierungsliste zuständigen Personen Zugang hatten. Sie wurde bei der doppelblinden Etikettierung der Medikamentenbehälter einbezogen. Zur Randomisierung musste das Personal am Studienstandort ein „Interactive Voice Response System“ anrufen und eine Patientenummer eingeben. In Woche 24 erhielten die Standorte über dieses System spezielle Anweisungen, ob sie die Behandlung mit PEG-IFNa-2a (40 kDa) plus RBV weiterführen oder abbrechen sollten.
<b>10</b>	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?	Vom Sponsor wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste erstellt.
<b>11</b>	Verblindung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) bis c): Ja (mit Ausnahme von Patienten in Gruppe C). Die Verblindung der Balapiravir-Dosis wurde aufrechterhalten, indem 3 Tablettenbehälter mit Balapiravir oder Placebo zur Verfügung gestellt wurden, aus denen sich die Patienten 2x täglich eine Tablette nahmen (Patienten in Gruppe G erhielten nur passende Placebo-Tabletten). Die Verblindung der Dosis von PEG-IFNa-2a (40 KD) wurde durch Verabreichung eines ähnlichen anfänglichen Lösungsvolumens (1,0 mL) für alle Patienten aufrechterhalten.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die mittleren virologischen SVR-Raten mit den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen wurden für jeden Besuchstermin und für jede Behandlungsgruppe berechnet. Im Protokoll wurden keine formalen, paarweisen statistischen Vergleiche spezifiziert. Alle Wirksamkeitsanalysen wurden nach dem Intention-To-Treat-Prinzip durchgeführt (hierbei wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten).
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	keine Angabe
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Gruppe A: 1.000 mg Balapiravir/ 180 µg Ribavirin a) 76 b) und c) 74 Gruppe B: 500 mg Balapiravir/ 180 µg Ribavirin a) 73 b) und c) 70 Gruppe C: 500 mg Balapiravir/ 180 µg Ribavirin (RVR-basiert) a) 75 b) und c) 72 Gruppe D: 1.500 mg Balapiravir/ 90 µg Ribavirin a) 74 b) und c) 71

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Gruppe E: 1.000 mg Balapiravir/ 180 µg Ribavirin a) 70 b) und c) 70  Gruppe F: 500 mg Balapiravir/ 90 µg Ribavirin a) 75 b) und c) 75  Gruppe G: Placebo/ 180 µg Ribavirin a) 73 b) und c) 72
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	November 2007 bis August 2009 Follow-up-Zeitraum von 24 Wochen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe

a: nach CONSORT 2010.

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

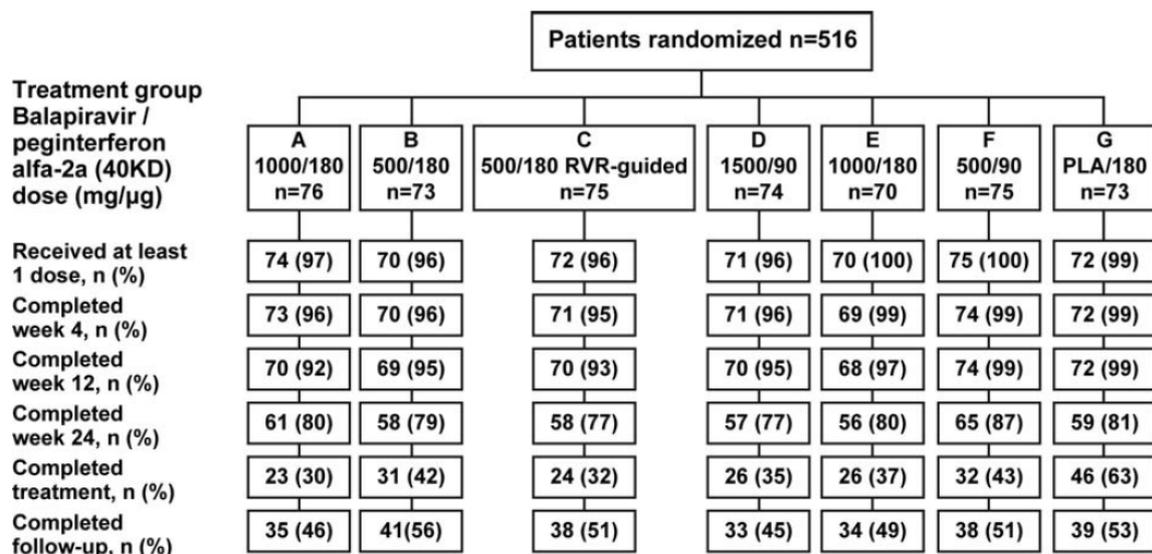


Abbildung 80: Patientenfluss der Studie Nelson 2012

Tabelle 4-302 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Poordad 2010

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Erkundung mehrerer höherer WBD-Regimes von TBV zur Ermittlung eines Dosisregimes, das ein mit RBV vergleichbares Ansprechen mit geringerer Anämie bei zuvor unbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C des Genotyps 1 erzielen kann.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase IIb, multizentrisch, randomisiert, offen, aktiv kontrolliert, Parallelgruppen, Verhältnis: 1:1:1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥18 Jahre alt</li> <li>- zuvor unbehandelt</li> <li>- Diagnose einer chronischen HCV-Infektion des Genotyps 1 (&gt;2.000 Kopien/ml oder &gt;780 IU/ml)</li> <li>- histologische Veränderungen, die durch eine Leberbiopsie innerhalb von 3 Jahren vor dem Screening aufgezeigt wurden und die chronischem HCV entsprechen</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- histologischer Nachweis einer Zirrhose (F4)</li> <li>- niedrige Hämoglobin-Konzentrationen (Männer &lt;13 g/dl, Frauen &lt;12 g/dl)</li> <li>- Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl &lt;1.200 x 10<sup>3</sup>/μl)</li> <li>- Thrombozytopenie (Thrombozyten &lt;90 x 10<sup>3</sup>/μl)</li> <li>- Serumkreatinin-Spiegel ≥1,5 mg/dL</li> <li>- andere chronische Lebererkrankung als HCV</li> <li>- Koinfektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus oder mit Hepatitis B</li> <li>- schwere psychiatrische Erkrankungen</li> <li>- Alkoholismus oder Drogenabhängigkeit innerhalb 1 Jahres vor dem Screening</li> <li>- Verwendung Erythropoese-stimulierender Wirkstoffe (ESAs)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- vorhandene Komorbiditäten, die vom Studienarzt als signifikant eingestuft werden</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>51 Zentren in den Vereinigten Staaten.</p> <p>Die Daten zu dieser Studie wurden von den Studienärzten und dem Sponsor verwaltet. Die statistische Analyse wurde vom Sponsor abgeschlossen. Die Autoren hatten Zugang zum klinischen Studienbericht und haben entweder das Manuskript geschrieben oder entsprechenden Input dazu beigetragen.</p>
<b>5</b>	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Gewichtsbasiertes TBV 20 mg/kg/Tag, 25 mg/kg/Tag oder 30 mg/kg/Tag (Valeant Pharmaceuticals North America, Aliso Viejo, CA) oder gewichtsbasiertes RBV in einer Dosis von 800, 1.000, 1.200 bzw. 1.400 mg/Tag (Copegus; Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ) in Kombination mit PEG-IFNa-2b (PegIntron; Schering Corp., Kenilworth, NJ). Alle Patienten erhielten die Dosis zweimal täglich zum Frühstück und Abendessen.</p> <p>Die Patienten wurden über 48 Wochen behandelt. Die Behandlung wurde jedoch abgebrochen, wenn ein ausgebliebenes Ansprechen (definiert als eine Abnahme von &lt;2-log in Woche 12 oder eine positive Viruslast in Woche 24) nachgewiesen worden war.</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	<p>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</p>	<p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u> frühes virologisches Ansprechen (EVR), definiert als Anteil der Patienten mit einer Abnahme des Serum-HCV-Spiegels um mindestens 2-log gegenüber Baseline in Behandlungs Woche 12</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SVR, definiert als HCV-RNA &lt;100 Kopien/ml (39 IU/ml)</li> <li>- nicht nachweisbare HCV-RNA in Behandlungswoche 4, 24 und 48</li> <li>- viraler Relapse bei denen, die am Ende der Behandlung Responder waren</li> </ul> <p><u>Primärer Sicherheitsendpunkt:</u> Anteil der Patienten mit Hämoglobin &lt;10 g/dL zu einer bestimmten Zeit während des Behandlungszeitraums</p> <p><u>Weitere Sicherheitsendpunkte:</u> UE während der Behandlung</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Mit der Studienbehandlung wurde an Tag 1 begonnen. Kliniktermine fanden in Behandlungswoche (BW) 1, 2, 3, 4, 8, 12, 18, 24, 30, 36 und 48 statt und nach der Behandlung in Follow-up-Woche (FW) 4, 12, 20 und 24. Alle Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation abschlossen oder sie vorzeitig abbrachen (außer Nonresponder), traten sofort in einen 24-wöchigen Follow-up-Zeitraum ein. Die Sicherheitsbeurteilungen umfassten Laborwerte, Vitalparameter und die Überwachung UE bei jedem Studientermin. Patienten, die die Therapie aufgrund eines UE vorzeitig abbrachen, wurden bis zum Studienende beobachtet.
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurden 275 Patienten in die Studie aufgenommen, wobei jede der vier Behandlungsgruppen ca. 70 Patienten umfasste. Die projizierte Power der Studie, einen linearen Trend bei den Anteilen sowie eine Nichtunterlegenheit von TBV gegenüber RBV unter Verwendung einer Marge von 12% aufzuzeigen, betrug 70%.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angabe
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	keine Angabe
<b>9</b>	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	Obwohl es sich um eine offene Studie handelt, war der Sponsor gegenüber der Zuteilung zu einer Behandlung und den Ergebnissen der Viruslast bis zur Behandlungs Woche 12 verblindet.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Daten zu dieser Studie wurden von den Studienärzten und dem Sponsor verwaltet.
<b>11</b>	Verblindung	offen

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Obwohl es sich um eine offene Studie handelt, war der Sponsor gegenüber der Zuteilung zu einer Behandlung und den Ergebnissen der Viruslast bis zur Behandlungs Woche 12 verblindet.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Analyse der primären Wirksamkeits- und Sicherheitsvariablen erfolgte anhand von Daten aus der Intent-To-Treat-(ITT)-Population, definiert als Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Empfindlichkeitsanalyse fand in BW 12, 24 und 48 und in FW 4, 12 und 24 anhand der Per-Protocol-Population statt, definiert als ITT-Patienten ohne größere Abweichungen vom Protokoll, bei denen keine nicht zugelassene Begleitmedikation verwendet wurde und die die Behandlung mit einer Compliance &gt;80% abschlossen. Sofern nicht anders angegeben, waren alle Hypothesentests zweiseitig, mit einem allgemeinen Signifikanzniveau von 5%. Mit dem Trendtest wurde die Dosis-Wirkungsbeziehungen der drei TBV-Behandlungsgruppen ermittelt, und die verschiedenen Vergleiche der Gruppen erfolgten anhand des exakten Fisher-Tests. Für jeden dieser drei Vergleiche wurde die Differenz von Responder-Rate und zugehörigem 95%-Konfidenzintervall bestimmt. Sobald die optimale TBV-Dosis ermittelt war, wurde ein Test der nicht-unterlegenen Wirksamkeit durchgeführt, indem der Anteil an Respondern in BW 12 in den Behandlungsgruppen mit optimalem TBV und RBV verglichen wurde. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. exakten Fisher-Tests wurden die Anämieraten zwischen den TBV- und RBV-Gruppen mit 95%-Konfidenzintervall verglichen. Die Messungen der sekundären Wirksamkeit beinhalteten das SVR, definiert als HCV-RNA &lt;100 Kopien/ml (39 IU/ml) und/oder eine Abnahme von mindestens 2-log gegenüber Baseline in BW 4, 24 und 48 und in FW 4 und 12 sowie Relapseraten in FW 4, 12 und 24. Die Messungen der sekundären Sicherheit beinhalteten den Vergleich der Inzidenz UE, die während der Behandlung</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		auftraten. Die statistische Analyse wurde vom Sponsor abgeschlossen.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Wirksamkeit: Es wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, um die Auswirkungen demographischer Baseline-Faktoren (z. B. Geschlecht, Alter, Ethnizität, Gewicht, Baseline-HCV-RNA und Fibrose-Score) auf das Ansprechen zu untersuchen.</p> <p>Sicherheit: Es wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, um die Auswirkungen demographischer Baseline-Faktoren (z. B. Geschlecht, Alter, Ethnizität, Gewicht, Baseline-HCV-RNA und Fibrose-Score) auf die Sicherheit zu untersuchen.</p> <p>Subgruppenanalysen nach HCV-RNA-Spiegel bei Baseline, Körpergewicht, Alter, Geschlecht, Ethnizität und Baseline-Fibrose erfolgten unter Verwendung eines Trendtests und des exakten Fisher-Tests für den primären Endpunkt. Außerdem wurde das Cochran-Mantel-Haenszel-Verfahren zusammen mit dem Breslow-Day-Test eingesetzt, um die Homogenität des Behandlungseffekts über die Strata zu untersuchen.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. TBV 20 mg/kg/Tag <ol style="list-style-type: none"> <li>a) keine Angabe</li> <li>b) 69</li> <li>c) 67</li> </ol> </li> <li>2. TBV 25 mg/kg/Tag <ol style="list-style-type: none"> <li>a) keine Angabe</li> <li>b) 70</li> <li>c) 70</li> </ol> </li> <li>3. TBV 30 mg/kg/Tag <ol style="list-style-type: none"> <li>a) keine Angabe</li> <li>b) 69</li> <li>c) 68</li> </ol> </li> <li>4. RBV 800-1.400 mg/Tag <ol style="list-style-type: none"> <li>a) keine Angabe</li> <li>b) 70</li> <li>c) 70</li> </ol> </li> </ol>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	März 2007 bis Oktober 2008; Follow-up-Zeitraum von 24 Wochen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe

a: nach CONSORT 2010.

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

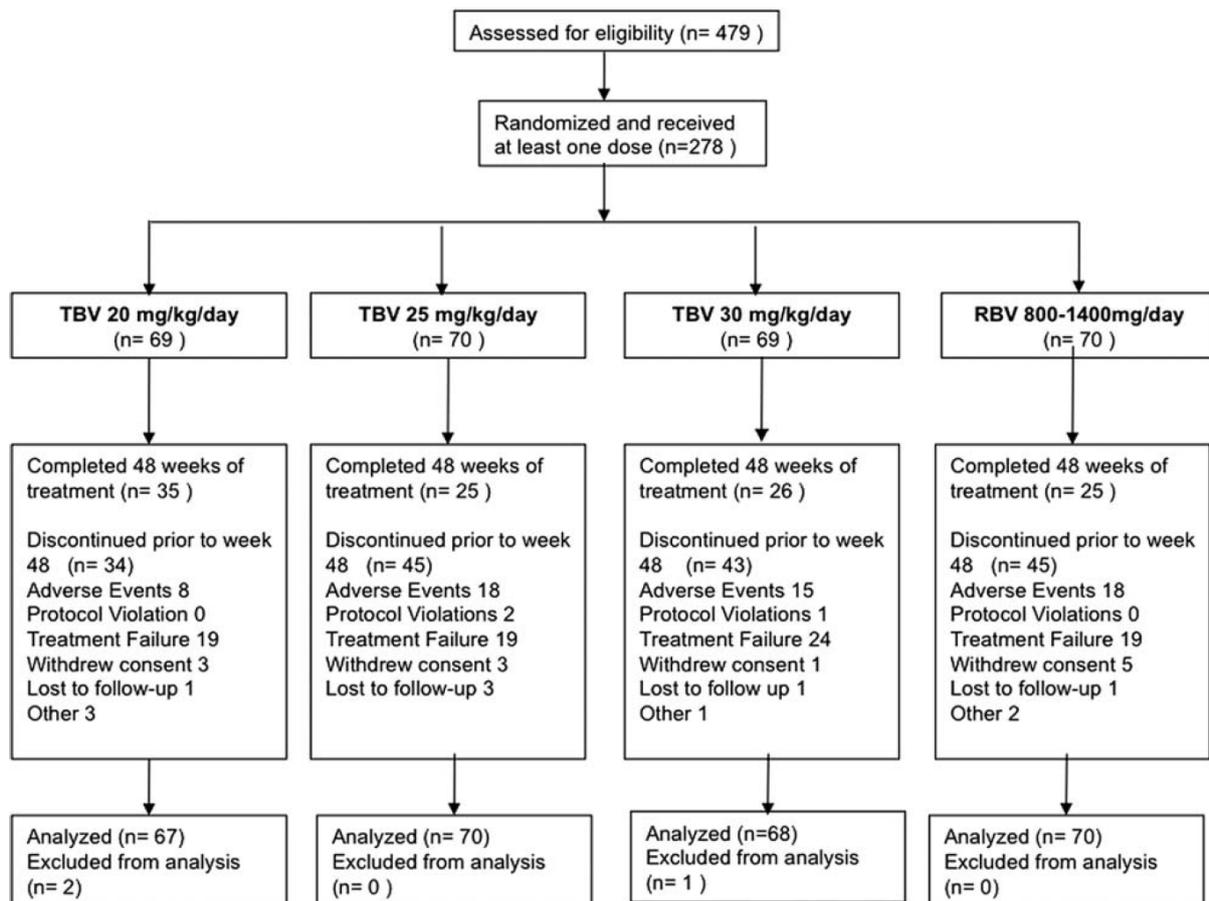


Abbildung 81: Patientenfluss der Studie Poordad 2010

Tabelle 4-303 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Torriani 2004

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie war der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von pegyliertem Interferon alpha-2a (PEG-IFNa-2a) plus entweder RBV oder Placebo mit der Wirksamkeit und Sicherheit von IFNa-2a plus Ribavirin (RBV) zur Behandlung einer chronischen HCV-Infektion bei Patienten, die auch mit HIV infiziert waren.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie, Verhältnis: 1:1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Angabe
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter von <math>\geq 18</math> Jahren</li> <li>- Mit HIV und HCV infiziert</li> <li>- Anti-HCV-Antikörper im Serum</li> <li>- Nachweisbarer Serum-HCV-RNA-Spiegel (<math>&gt; 600</math> IU/ml)</li> <li>- Erhöhte Serum-Alaninaminotransferase-Spiegel, die bei zwei oder mehr Gelegenheiten innerhalb der zurückliegenden 12 Monate dokumentiert wurden</li> <li>- Befund einer Leberbiopsie innerhalb der zurückliegenden 15 Monate, die dem Vorhandensein einer chronischen Hepatitis C-Infektion entsprach</li> <li>- Kompensierte Lebererkrankung (ohne Beeinträchtigung der Leberfunktion oder klinisch signifikante portale Hypertonie)</li> <li>- Eine vorhandene HIV-Erkrankung des Typs 1 (HIV-1) wurde durch Nachweis von Anti-HIV-1-Antikörpern oder HIV-1-RNA im Serum bestätigt (Amplicor HIV-1 Monitor Test, Version 1.5)</li> <li>- Patienten mit CD4+-Zahl <math>\geq 200</math> Zellen/mm<sup>3</sup> waren geeignet, unabhängig vom HIV-RNA-Spiegel; Patienten mit CD4+-Zahl zwischen 100 und 199 Zellen/mm<sup>3</sup> waren geeignet, wenn ihre HIV-1-RNA-Last weniger als 5.000 Kopien/ml betrug</li> <li>- Patienten mussten vor Aufnahme in die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie mindestens 6 Wochen lang eine stabile antiretrovirale Therapie (ART) erhalten haben, wobei keine Veränderungen in den ersten acht Wochen der Studie zu erwarten waren, bzw. mindestens 8 Wochen vor der Randomisierung keine ART erhalten haben, wobei bei ihnen der Beginn der antiretroviralen Therapie um mindestens 6 Wochen aufgeschoben werden konnte.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktive HIV-bedingte opportunistische Infektion oder Krebs</li> <li>- Absolute Neutrophilenzahl unter 1.500 pro Kubikmillimeter</li> <li>- Thrombozytenzahl unter 70.000 pro Kubikmillimeter</li> <li>- Hämoglobinspiegel unter 11 g pro Deziliter bei Frauen bzw. unter 12 g pro Deziliter bei Männern</li> <li>- Serumkreatinin-Spiegel, der bei mehr als dem 1,5-fachen der oberen Normgrenze liegt</li> <li>- Doppelinfection mit dem Hepatitis-A- oder -B-Virus</li> <li>- Nachweis dekomensierter Lebererkrankung</li> <li>- Schwere psychiatrische Erkrankung, insbesondere Depression</li> <li>- Klinisch signifikante komorbide Erkrankungen</li> <li>- Bei Frauen Schwangerschaft oder mangelnde Bereitschaft zu Empfängnisverhütung</li> <li>- Frühere Verabreichung von IFN oder RBV</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	95 Zentren in 19 Ländern
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Subkutanes IFNa-2a (Roferon-A, Roche) in einer Dosis von 3 Millionen IU dreimal wöchentlich plus orales RBV (Copegus, Roche) in einer Dosis von 400 mg zweimal täglich (tägliche Gesamtdosis 800 mg); PEG-IFNa-2a (Pegasys, Roche) in einer Dosis von 180 µg einmal wöchentlich plus orales Placebo zweimal täglich oder PEG-IFNa-2a plus orales RBV. Auf den 48-wöchigen Behandlungszeitraum folgte eine 24-wöchige Beobachtung.
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	<u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Der primäre Endpunkt war anhaltendes virologisches Ansprechen (definiert als Serum-HCV-RNA-Spiegel unter 50 IU pro Milliliter am Ende des Follow-up, in Woche 72). <u>Andere Wirksamkeitsvariablen:</u> Frühes virologisches Ansprechen, definiert als nicht nachweisbarer Serum-HCV-RNA-Spiegel bei einem quantitativen PCR-Test oder als Abnahme des Serum-HCV-RNA-Spiegels um mehr als 2 log <sub>10</sub> bei einem quantitativen PCR-Test in Woche 12 oder 24. <u>Sicherheitsvariablen:</u> Die Sicherheit wurde anhand von körperlichen Untersuchungen, Labortests und Spontanmeldungen über klinische UE bei Klinikbesuchen der Patienten in Woche 1, 2, 4, 6, 8 und 12, danach in 6-Wochen-Intervallen während der Behandlung und in Woche 52, 60 und 72 des Follow-up beurteilt.
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	keine Angabe
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	keine Angabe
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Behandlungszuteilung erfolgte in zentralisierter Form und wurde mit dem Kovariaten-adaptiven Verfahren nach Pocock-Simon. Die Stratifizierungsfaktoren umfassten HCV-Genotyp (Genotyp 1 vs. andere Genotypen), CD4+-Zahl (<200 Zellen/mm <sup>3</sup> vs. ≥200/mm <sup>3</sup> ), HIV-Behandlung (antiretrovirale Therapie [ART] vs. keine ART), histologischer Befund einer Leberbiopsie (Zirrhose vs. keine Zirrhose), Qualifizierung des Alaninaminotransferase-Quotienten (Baseline-Wert des Patienten geteilt durch die obere Normgrenze für den Test) und geographische Region. Baseline-Befunde aus der Leberbiopsie wurden von Pathologen vor Ort anhand des modifizierten Scoring-Systems zur histologischen Aktivität nach Ishak bewertet.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	keine Angabe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Population für die Wirksamkeitsanalyse umfasste alle Patienten, die randomisiert worden waren und mindestens eine Dosis der einen oder der anderen Studienmedikation erhalten hatten. Die Sicherheitsanalyse fand anhand aller behandelten Patienten statt, bei denen mindestens eine Sicherheitsevaluation nach Baseline erfolgte.</p> <p>In Bezug auf Vergleiche zwischen zwei Behandlungsgruppen hatte die Studie eine Power von 80%, um eine Verbesserung der Rate des anhaltenden virologischen Ansprechens von 30 auf 45% bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,025 nachzuweisen. Ein geschlossenes Testverfahren ermöglichte drei paarweise Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen. Die allgemeine Hypothese, dass sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergeben würden, sollte zunächst bei einem Signifikanzniveau von 0,05 geprüft werden. Würde diese Hypothese verworfen, sollte jeder der drei paarweisen Vergleiche bei einem Signifikanzniveau von 0,05 überprüft werden. Es wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet, mit Stratifizierung nach geographischer Region, HCV-Genotyp und CD4+-Zahl. Eine multiple logistische Regressionsanalyse wurde eingesetzt, um die Wirkung aller fünf Stratifizierungsfaktoren auf das anhaltende virologische Ansprechen zu untersuchen und die Ergebnisse des</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Cochran-Mantel-Haenszel-Tests zu bestätigen. Schrittweise und rückwärts durchgeführte logistische Regressionsanalysen wurden eingesetzt, um Faktoren vor der Behandlung zu identifizieren, die für das anhaltende virologische Ansprechen prädiktiv waren. Alle P-Werte sind zweiseitig.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Ergebnisse wurden nach HCV-Genotyp und HCV-RNA-Niveau vor der Behandlung analysiert.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	IFNa-2a plus RBV: a) 289 b) 285 c) 285 PEG-IFNa-2a plus Placebo: a) 289 b) 286 c) 286 PEG-IFNa-2a plus RBV: a) 290 b) 289 c) 289
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Juni 2000 bis September 2003. Follow-up-Zeitraum von 24 Wochen.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

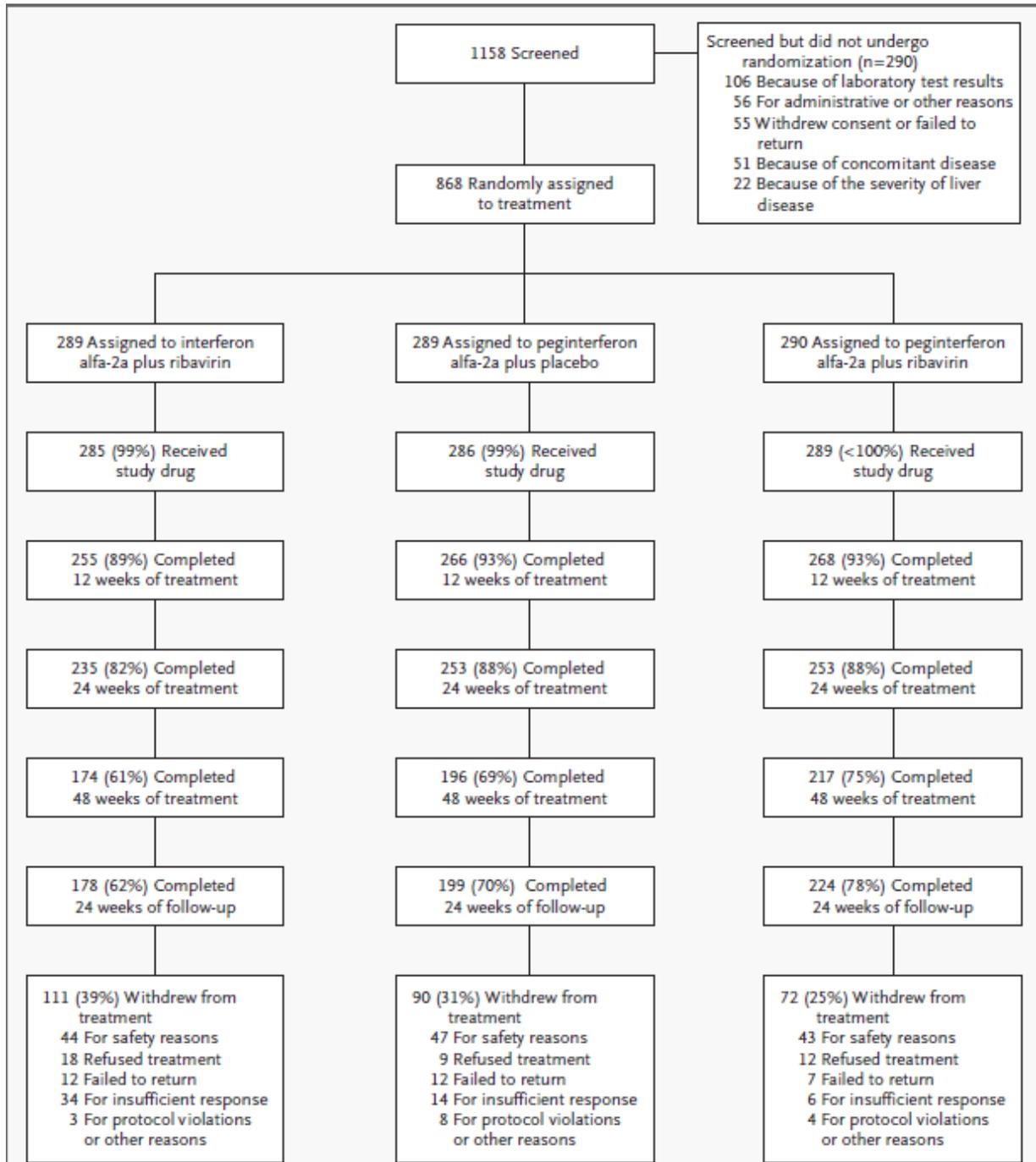


Abbildung 82: Patientenfluss der Studie Torriani 2004

Tabelle 4-304 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Zeuzem 2010

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Wirksamkeit/Sicherheit von Albinterferon alpha-2b (albIFN), einem neuartigen, lang wirksamen, genetischen Fusionspolypeptid aus Albumin und IFNa-2b, bei Patienten mit chronischem Hepatitis C-Virus des Genotyps 1
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisiert, offen, multizentrisch, Verhältnis: 1:1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Dezember 2007 empfahl das DMC (Data Monitoring Committee) die Beurteilung der Lungenfunktion bei allen Patienten, die in beide ACHIEVE Phase-III-Studien aufgenommen wurden, nach 2 Berichten über interstitielle Lungenkrankheit in der ACHIEVE-1-Gruppe, die alle 2 Wochen 1.200 µg albIFN erhielt. Die Studienzentren lieferten eine Interpretation der Thoraxröntgenaufnahmen. Jedoch erfolgte auch eine zusätzliche, verblindete, zentrale Beurteilung aller Thoraxröntgenaufnahmen. Im Januar 2008 wies das DMC darauf hin, dass nach einem Median von 28 Behandlungswochen die Inzidenz pulmonaler UE, bei denen mit einem seltenem Auftreten während der IFN-Behandlung gerechnet worden war, in der Gruppe mit albIFN 1.200 µg alle 2 Wochen erhöht war. Das DMC empfahl für alle Patienten, die albIFN 1.200 µg erhielten, die Dosis auf 900 µg zu reduzieren. In Bezug auf albIFN 900 µg alle 2 Wochen oder PEG-IFNa-2a 180 µg jede Woche hatte das DMC keine vergleichbaren Bedenken. Das Studienprotokoll wurde entsprechend den Empfehlungen geändert.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erwachsene</li> <li>- chronische HCV-Infektion des Genotyps 1</li> <li>- hat bisher keine IFNa-Therapie erhalten.</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dekompensierte Lebererkrankung oder chronische Lebererkrankungen anderer Ursache</li> <li>- Thrombozytopenie (&lt;90.000 Thrombozyten/mm<sup>3</sup>)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutropenie (&lt;1.500 Neutrophile/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- moderate bis schwere psychiatrische Erkrankung in der Anamnese</li> <li>- immunologisch vermittelte Erkrankung</li> <li>- unkontrollierte Schilddrüsenerkrankung</li> <li>- Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus oder HIV</li> <li>- klinisch signifikante komorbide Erkrankung</li> <li>- Alkohol- oder Drogenabhängigkeit</li> <li>- Bei allen Patienten musste in den 2 Jahren vor Aufnahme in die Studie eine Leberbiopsie durchgeführt worden sein.</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	149 klinische Forschungszentren in Australien (16 Standorte; 106 Patienten), Europa (55 Standorte; 467 Patienten) und Nordamerika (78 Standorte; 750 Patienten)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	PEG-IFNa-2a 180 µg jede Woche oder albIFN 900 bzw. 1.200 µg alle 2 Wochen. AlbIFN wurde als steriles, lyophilisiertes Einwegprodukt zur Rekonstitution vor der Injektion zur Verfügung gestellt. PEG-IFNa-2a (PEGASYS, Hoffmann-La Roche Inc, Nutley, NJ) wurde in sterilen, graduierten Einweg-Fertigspritzen zur Verfügung gestellt. Ferner bekamen alle Patienten orales RBV (RIBASPHERE, Three Rivers Pharmaceuticals, Warrendale, PA) in einer Dosis von 1.000 oder 1.200 mg/Tag, aufgeteilt in 2 Dosen je nach Körpergewicht. Die Behandlung dauerte 48 Wochen, an die sich ein Follow-up bis Woche 72 zwecks Bestimmung der SVR anschloss.
6	<b>Zielkriterien</b>	
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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> SVR, definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA in Woche 72. Keine ausdrückliche Erwähnung sekundärer Endpunkte. Dokumentierte Endpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>Die Serum-HCV-RNA-Spiegel wurden mittels Polymerase-Kettenreaktion (COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV-Test, F. Hoffman-La Roche Ltd; Nachweisgrenze: 15 IU/ml; untere Grenze der Quantifizierbarkeit: 43 IU/ml) in den Wochen 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40 und 48 während der Behandlungsphase und in den Wochen 52, 60 und 72 nach der Behandlung</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		gemessen. Die Sicherheit wurde anhand körperlicher Untersuchung und Labortests während der Behandlung und über $\geq 12$ Wochen nach Abschluss der Therapie beurteilt, um das Abklingen möglicher laufender UE zu dokumentieren.
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine Angabe
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es waren mindestens 426 Patienten pro Behandlungsgruppe für die Randomisierung und Behandlung in dieser Studie vorgesehen. Unter der Annahme einer zugrunde liegenden SVR-Rate von 47,5% für jede Behandlungsgruppe laut einer Metaanalyse historischer Daten ergab diese Stichprobengröße eine Power von 90%, um die Nichtunterlegenheit jedes einzelnen albIFN-Dosisniveaus im Verhältnis zu PEG-IFNa-2a mit einem Nichtunterlegenheitsbereich von 12% und einem einseitigen Gesamt-Signifikanzniveau von $\alpha = 0,025$ (angepasst an mehrere Dosen) nachzuweisen. Der 12%-Bereich wurde gewählt, um $\geq 70\%$ des aktiven Kontrolleffekts zu erhalten, bei einer konservativen Schätzung als Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls (KI) für SVR aus der Metaanalysis historischer Daten. Dieser Bereich wurde von klinischen Experten und Aufsichtsbehörden für akzeptabel befunden, um die Beurteilung der Wirksamkeit zu erleichtern.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es gab keine Änderung der geplanten Analyse nach der DMC-Modifikation bei der Gruppe mit albIFN 1.200 $\mu\text{g}$ alle zwei Wochen.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive Voice Response System
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	stratifiziert nach Body-Mass-Index ( $\geq$ vs. $< 25 \text{ kg/m}^2$ ), Baseline-HCV-RNA ( $\geq$ vs. $< 800.000 \text{ IU/ml}$ ) und Ethnizität (schwarz vs. andere); Blöcke zu je 3
<b>9</b>	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	zentralisierte Randomisierung
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung	keine Angabe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primäre Analyse fand in der Intention-To-Treat-Population statt, die alle zufällig zugeteilten Patienten umfasste, die $\geq 1$ Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, und wurde für Stratifizierungsfaktoren adjustiert. Es gab keine Änderung der geplanten Analyse nach der DMC-Modifikation bei der Gruppe mit albIFN 1.200 $\mu\text{g}$ alle zwei Wochen. Zusätzliche Analysen des primären Wirksamkeitsendpunkts umfassten Nichtunterlegenheits-Tests in der Intention-To-Treat-Population (wobei keine Adjustierung für Baseline-Stratifizierungsfaktoren erfolgte) und in der Per-Protokoll-Population (adjustiert und unadjustiert). Die Per-Protokoll-Analyse umfasste Patienten, welche die mittels Randomisierung zugeteilte Behandlung erhielten, wichtige Aufnahmekriterien erfüllten und die Behandlung sowohl mit der IFN- als auch der Ribavirin-Komponente der Therapie zu $\geq 80\%$ einhielten und bei denen keine SVR-Daten fehlten. Das Vorliegen von SVR über eine multivariate logistische Regression mittels eines automatisierten Rückwärtsselektionsansatzes als Funktion des Folgenden modelliert: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Gewicht ( $\geq 75$ kg), Body-Mass-Index ( $< 25$ , 25 bis $< 30$ und $\geq 30$ $\text{kg}/\text{m}^2$ ), Alter ( $\geq 45$ Jahre), Alaninaminotransferase $> 1,5$ -fache der oberen Normgrenze (ULN), $\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidase $\leq$ ULN, Fibrose-Score F3-4, Ethnizität (schwarz vs. andere), Hispanic/latino-Ethnizität, Baseline-HCV-RNA ( $< 400.000$ IU/ml, 400.000 bis $< 800.000$ IU/ml und $\geq 800.000$ IU/ml), Insulinresistenz und Steatose. Statistische Interaktionen dieser Faktoren mit beiden albIFN-Behandlungsgruppen wurden in den Modellbildungsprozess einbezogen, um die

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Konsistenz des Effekts über die Subgruppen formal zu beurteilen. Bei der Rückwärtsselektions-Modellierung wurde jeweils 1 Term (höchster P-Wert) entfernt, mit der Einschränkung, dass nur Terme mit P-Werten >0,05 entfernt werden konnten und Haupteffekte erst dann, wenn alle Interaktionsterme höherer Ordnung, die sie enthielten, entfernt worden waren. Hieraus ergab sich ein abschließendes Modell für Inferenzen. Ungleichgewichte der Behandlung bei Baseline bei kontinuierlichen Variablen wurden mittels Varianzanalyse ermittelt. Der Pearson-Chi-Quadrat-Test (oder der exakte Fisher-Test, wenn >20% der erwarteten Zellzahlen der Kontingenztafel <5 waren) wurde verwendet, um Ungleichgewichte der Behandlung bei Baseline bei kategorialen Variablen zu bestimmen. Alle Analysen wurden mit der Statistiksoftware SAS 9 (SAS Institute Inc., Cary, NC) und R (Version 1.9.1) durchgeführt.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen nach Baseline-Merkmalen
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 1.331 b) PEG-IFNa-2a: 441, albIFN 900 µg: 442, albIFN 1.200 µg: 440 c) PEG-IFNa-2a: 441, albIFN 900 µg: 442, albIFN 1.200 µg: 440
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Dezember 2006 bis Februar 2009
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

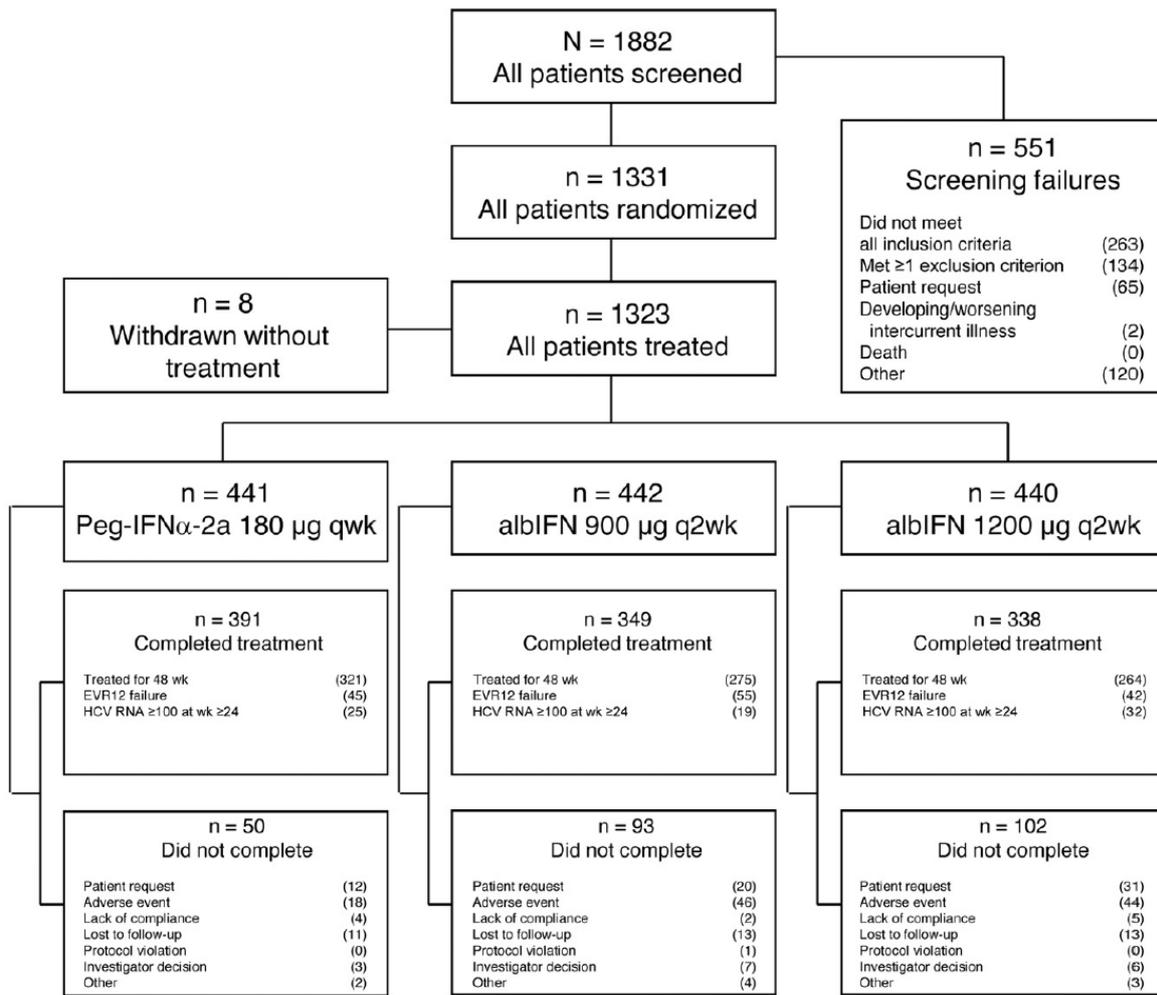


Abbildung 83: Patientenfluss der Studie Zeuzem 2010

Tabelle 4-305 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Zeuzem 2011

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Telaprevir als Ergänzung eines Regimes aus pegyliertem Interferon (PEG-IFN) plus Ribavirin bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion des Genotyps 1, bei denen sich kein anhaltendes virologisches Ansprechen auf frühere Behandlungen zeigte
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert, Phase III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>19. Januar 2009:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die folgenden Auswahlkriterien wurden überarbeitet: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Einschlusskriterium 3 bezüglich der verfügbaren Daten zum virologischen Ansprechen auf die vorherige PEG-IFN/RBV-Therapie wurde dahingehend geändert, dass die HCV-RNA-Ergebnisse 12 Wochen nach Behandlungsbeginn nur für Null-Responder und partielle Responder vorliegen müssen.</li> <li>o Einschlusskriterium 6 wurde dahingehend geändert, dass das Zeitfenster von 18 Monaten für die Durchführung einer Leberbiopsie vor dem Screening-Termin um 3 Monate verlängert werden konnte (d. h. es wäre ein Zeitfenster von 21 Monaten möglich), falls der Studienarzt dies für vertretbar hielt (z. B. bei neuerem Fibrotest/Fibroscan, der früheren Ergebnissen entsprach).</li> <li>o Ausschlusskriterium 22 wurde geändert um klarzustellen, dass ein(e) Patient(in) für diese Studie nicht in Frage kam, wenn er/sie auffällige Laborwerte des Grades 3 aufwies, mit Ausnahme von Erhöhungen des Grades 3 bei ALT, AST oder GGT.</li> </ul> </li> <li>- Ein überarbeiteter Fragebogen zum Fatigue Severity Score (FSS) wurde ergänzt.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>24. Juli 2009:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Verwendung Erythropoese-stimulierender Wirkstoffe war nicht zulässig</li> <li>- Bezüglich der Beobachtungs-Follow-up-Studie wurde das Folgende klargestellt: In der älteren Version des Protokolls wurden alle Patienten, die einem der Telaprevir-Regimes zugewiesen worden waren, gebeten, nach Abschluss der Studie an einer Beobachtungsstudie teilzunehmen. In diese Langzeit-Beobachtungsstudie (VX08-950-112) wurden Patienten aus verschiedenen klinischen Studien mit Telaprevir aufgenommen.</li> <li>- Die Übersicht mit Empfehlungen zum Abbruch bzw. zur Modifikation der Behandlung (Recommendations for Treatment Discontinuation or Modification) wurde aktualisiert.</li> <li>- Der Follow-up-Termin in Woche 8 wurde aus dem Protokoll gestrichen.</li> </ul> <p>10. August 2009: Zeitlicher Ablauf für die Entblindung der Behandlung bei Patienten aus der Kontrollgruppe, bei denen die Therapie erfolglos blieb</p>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zwischen 18 und 70 Jahre alt</li> <li>- chronische HCV-Infektion des Genotyps 1</li> <li>- zeigte kein anhaltendes virologisches Ansprechen auf eine frühere Behandlung mit PEG-IFN plus Ribavirin, obwohl mindestens 80% der vorgesehenen Dosis verabreicht wurden</li> <li>- hatte gut charakterisierte Daten zur früheren Behandlung</li> <li>- nachweisbare HCV-RNA</li> <li>- Leberbiopsie innerhalb der 18 Monate vor dem Screening</li> <li>- absolute Neutrophilenzahl von mindestens 1.200 pro Kubikmillimeter</li> <li>- Thrombozytenzahl von mindestens 90.000 pro Kubikmillimeter</li> <li>- Hämoglobinspiegel von mindestens 12 g pro Deziliter bei Frauen und 13 g pro Deziliter bei Männern</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- dekompensierte Lebererkrankung</li> <li>- andere Ursachen der signifikanten Lebererkrankung</li> <li>- aktiver Krebs</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	17 Länder in Europa, Süd- und Nordamerika sowie Israel und Australien
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Telaprevir mit PEG-IFNa-2a/RBV lead-in Phase</p> <p>oder</p> <p>Telaprevir ohne PEG-IFNa-2a/RBV Lead-in-Phase</p> <p>oder</p> <p>Placebo neben PEG-IFNa-2a plus RBV.</p> <p>Telaprevir (Tibotec) wurde oral in einer Dosis von 750 mg alle 8 Stunden verabreicht, PEG-IFNa-2a (Pegasys, Roche) subkutan in einer Dosis von 180 µg wöchentlich; Ribavirin (Copegus, Roche) wurde oral in einer Dosis von 1.000 bis 1.200 mg pro Tag verabreicht.</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	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	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Anteil der Patienten, die zu einem früheren Zeitpunkt entweder einen Relapse hatten oder kein Ansprechen zeigten, bei denen nun ein anhaltendes virologisches Ansprechen erzielt wurde (d. h. nicht nachweisbare Plasma-HCV-RNA 24 Wochen nach der letzten vorgesehenen Verabreichung einer Studienmedikation)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wirkung der PEG-IFN/RBV Lead-in-Phase auf das anhaltende virologische Ansprechen</li> <li>- Anteil der Patienten, bei denen HCV-RNA in Woche 4 und 8 nicht nachweisbar war</li> <li>- Anteil der Patienten, die einen Relapse erlitten</li> <li>- Änderung von log<sub>10</sub> HCV-RNA gegenüber Baseline</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>24. Juli 2009:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Der Abschnitt zu statistischen Methoden wurde überarbeitet: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ergänzung der folgenden Wirksamkeitsparameter zwecks größerer Klarheit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil der Patienten, die 24 Wochen nach</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der letzten tatsächlichen Dosis der Studienmedikation nicht nachweisbare Plasma-HCV-RNA-Spiegel (&lt;10 IU/ml) erzielen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil der Patienten mit erweitertem raschen virologischen Ansprechen (extended virologic response, eRVR), definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA 4 und 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Telaprevir (Behandlungsgruppen A und B) bzw. Placebo (Behandlungsgruppe C)</li> <li>▪ Anteil der Patienten mit Relapse, definiert als Patienten mit bestätigtem Nachweis von HCV-RNA während des Follow-up-Zeitraums bis 24 Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation, bei zuvor nicht nachweisbarer HCV-RNA (&lt;10 IU/ml) am Ende der Behandlung (d. h. in Woche 48 oder bei vorzeitigem Abbruch)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ergänzung einer statistischen Methode zum Pooling der Telaprevir-Behandlungsgruppen zwecks Vergleichs mit der Kontrolle in den Subgruppen der Null-Responder und partiellen Responder</li> <li>○ Ergänzung der Stichprobengröße und Angaben zur Power bei Null-Respondern.</li> </ul> <p>Änderungen am statistischen Analyseplan (SAP) (ohne Angabe des Zeitpunkts):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es wurde klargestellt, dass die primäre Analyse im Per-Protokoll-Set wiederholt würde</li> <li>- Weitere Subgruppen wurden definiert</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es wurde bestätigt, dass keine Zwischenanalyse durchgeführt würde</li> <li>- Zusätzlich demographische und Baseline-Merkmale wurden aufgeführt</li> <li>- Weitere Daten im Zusammenhang mit der Beurteilung der Behandlungs-Compliance wurden zum SAP hinzugefügt</li> <li>- Im Abschnitt zu den Analysemethoden wurden weitere Einzelheiten hinzugefügt (unter dem Abschnitt zum/zu den primären Wirksamkeitsendpunkt(en))</li> <li>- Zwei zusätzliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkt wurden spezifiziert. Die zwei folgenden sekundären Wirksamkeitsendpunkt wurden zum SAP hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anteil der Patienten mit Relapse (24WFU), definiert als Patienten mit bestätigtem Nachweis von HCV-RNA während des Follow-up-Zeitraums bis 24 Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation, bei zuvor nicht nachweisbarer HCV-RNA am Ende der Behandlung (d. h. in Woche 48 oder bei vorzeitigem Abbruch)</li> <li>○ Anteil der Patienten mit eRVR (nicht nachweisbar in Woche 4 und 12 in den Behandlungsgruppen A und C sowie in Woche 8 und 16 in Behandlungsgruppe B)</li> </ul> </li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die geschätzte Stichprobengröße der Studie von 650 Patienten wurde auf Grundlage des primären Ziels errechnet, eine Power von 90% zu erzielen. Die Berechnung erfolgte anhand eines zweiseitigen kontinuieritätskorrigierten Chi-Quadrat-Tests. Statistische Signifikanz wurde durch einen P-Wert von 0,05 angezeigt. Auf Grundlage der Ergebnisse der PROVE3-Studie (Protease Inhibition for Viral Evaluation 3; ClinicalTrials.gov-Nr. NCT00420784) wurde geschätzt, dass sich mit Telaprevir bei Relapsepatienten eine Rate des virologischen Ansprechens von 55% (gegenüber 29% in der Kontrollgruppe) ergeben würde und bei Null-Respondern bzw. partiellen Respondern auf eine frühere Therapie eine Rate von 30%</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		(gegenüber 8%).
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	vordefinierte Randomisierungsliste
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach der Baseline-Viruslast (HCV-RNA <800.000 oder ≥800.000 IU pro Milliliter) und Art des früheren Ansprechens auf PEG-IFN plus Ribavirin (kein Ansprechen, partielles Ansprechen oder Relapse) zufällig permutierte Blöcke
<b>9</b>	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	zentralisiertes System
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	keine Angabe
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	keine Angabe
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Analysen wurden nach dem Intention-To-Treat-Prinzip an allen Patienten durchgeführt, die randomisiert worden waren und mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten hatten. Die Analyse des primären Endpunkts basierte auf einem logistischen Regressionsmodell, das die Studiengruppe, die Art des früheren Ansprechens (kein Ansprechen, partielles Ansprechen oder Relapse) und deren Interaktion als Faktoren sowie die Baseline-Virus-RNA als Kovariate umfasste. Das Hochberg-Verfahren wurde verwendet, um mehrere Vergleiche zu adjustieren. Primäres Ziel war, überlegene Raten anhaltenden virologischen Ansprechens in jeder der zwei

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Telaprevir-Studiengruppen aufzuzeigen, im Vergleich zur Kontrollgruppe und getrennt für Patienten, bei denen zu einem früheren Zeitpunkt ein Relapse eingetreten war bzw. bei denen kein virologisches Ansprechen (bzw. ein partielles Ansprechen) auf die Therapie erzielt wurde.</p> <p>Einer der sekundären Endpunkte, die Änderung der log<sub>10</sub>-HCV-RNA-Konzentration gegenüber der Baseline, wurde deskriptiv im Zeitverlauf dargestellt und mit Hilfe eines statistischen Longitudinalmodells untersucht.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden Subgruppenanalysen des anhaltenden virologischen Ansprechens nach Stadium der Leberfibrose und der Baseline-Viruslast durchgeführt, um die Robustheit der primären Analyse zu bestimmen.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	<p>a) T12PR48 mit Lead-in-Phase: 264; T12PR48 ohne Lead-in-Phase: 266, PR48: 133</p> <p>b) T12PR48 mit Lead-in-Phase: 264; T12PR48 ohne Lead-in-Phase: 266, PR48: 132</p> <p>c) T12PR48 mit Lead-in-Phase: 264; T12PR48 ohne Lead-in-Phase: 266, PR48: 132</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	September 2008 bis Juli 2010
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	keine Angabe
a: nach CONSORT 2010.		

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

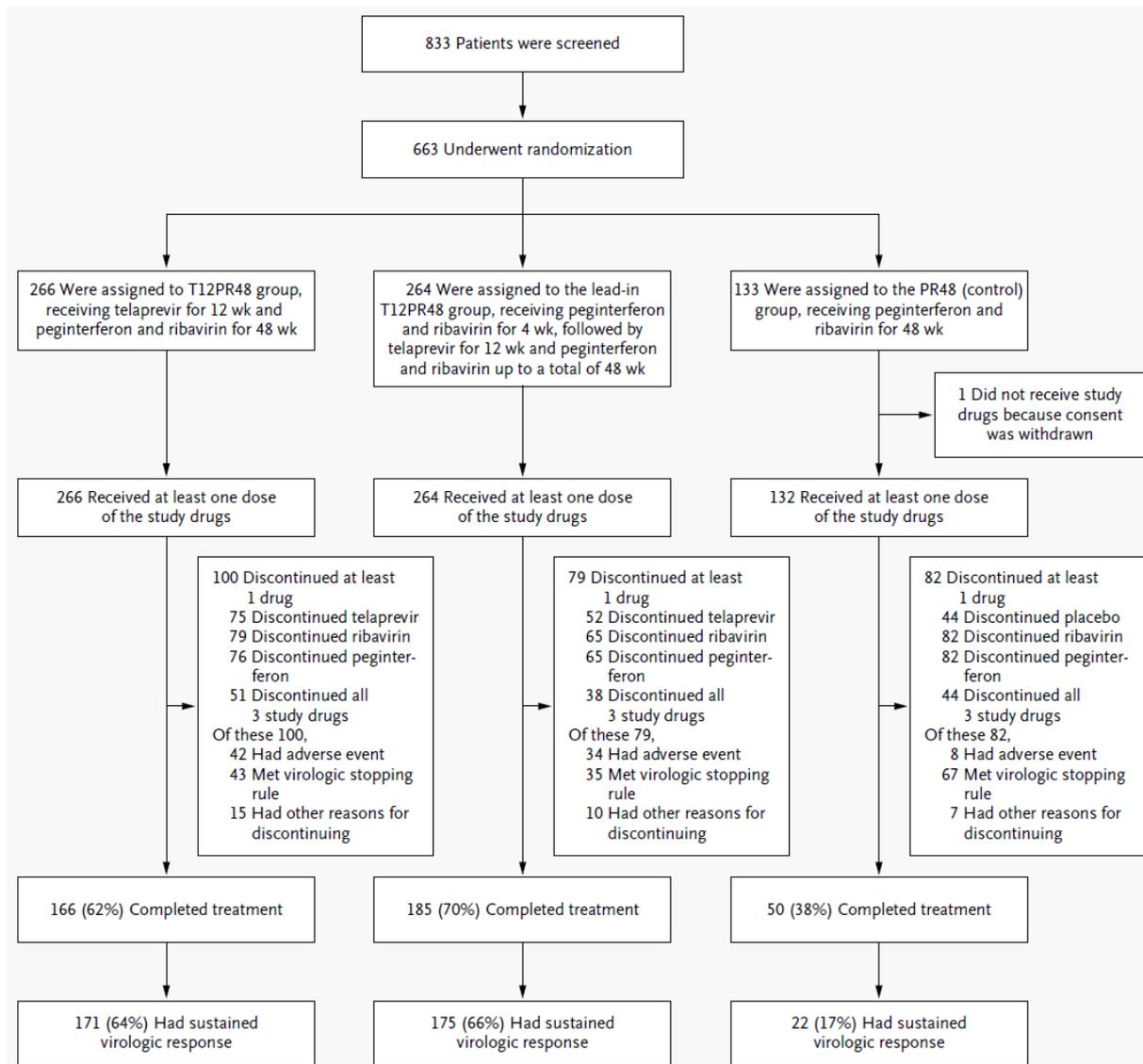


Abbildung 84: Patientenfluss der Studie Zeuzem 2011

**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 4-306 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AI444010

Studie: **AI444010** \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Final Clinical Study Report for Study AI444010 A Phase 2b Study of BMS-790052 in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1 and 4 Infection	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:

Ausgabe der Studienmedikation in verblindeten Sets mit jeweils vier Flaschen (CSR).

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgabe der Studienmedikation in verblindeten Sets mit jeweils vier Flaschen (CSR).

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

Da in der relevanten DCV-Gruppe lediglich Responder enthalten waren, sind die Ergebnisse zugunsten DCV verzerrt.

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da in der relevanten DCV-Gruppe lediglich Responder enthalten waren, sind die Ergebnisse zugunsten DCV verzerrt.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     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:

Da in der relevanten DCV-Gruppe lediglich Responder enthalten waren, sind die Ergebnisse zugunsten DCV verzerrt.

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

Da in der relevanten DCV-Gruppe lediglich Responder enthalten waren, sind die Ergebnisse

zugunsten DCV verzerrt.

---

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die Endpunkterheber verblindet waren und von einer adäquaten Umsetzung der ITT-Prinzips sowie einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen wird, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig eingestuft (CSR).

---

---

Tabelle 4-307 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AI444042

Studie: **AI444042** \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir (BMS-790052) in Combination with Peg-Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 4	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:

Ausgabe der Studienmedikation doppelt verblindet in Flaschen (CSR).

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgabe der Studienmedikation doppelt verblindet in Flaschen (CSR).

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine kontrollierte, randomisierte Studie mit adäquater Erzeugung der

Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung und handelt, bei der sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet waren und von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist, wird das Verzerrungspotenzial der Studie als niedrig eingestuft (CSR).

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       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:

Da die Endpunkterheber verblindet waren und von einer adäquaten Umsetzung der ITT-Prinzips sowie einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen wird, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig eingestuft (CSR).

---

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

---

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die Endpunkterheber verblindet waren und von einer adäquaten Umsetzung der ITT-Prinzips sowie einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen wird, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig eingestuft (CSR).

---

---

Tabelle 4-308 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AI444040

Studie: **AI444040** \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Parallel, Open-label, Randomized Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Sofosbuvir (PSI-7977) in Combination with Daclatasvir (BMS-790052) with or without Ribavirin in Treatment Naive Subjects Chronically Infected with Hepatitis C Virus Genotypes 1, 2, or 3	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     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:  
Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren 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     hochBegründung für die Einstufung:

---

---

Da es keine Punkte gibt, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren nicht verblindet

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es keine Punkte gibt, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren nicht verblindet

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es keine Punkte gibt, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

---

Tabelle 4-309 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Abergel 2006

Studie: Abergel 2006 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Abergel 2006	Abergel 2006

**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:  
Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht. Da die Randomisierung jedoch zentral durchgeführt wurde kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste ausgegangen werden.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**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 werden keine Angaben zur Verblindung gemacht

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden keine Angaben zur Verblindung gemacht

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Angabe zur Verblindung

\_\_\_\_\_ wird auf Endpunktebene berücksichtigt.  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es werden keine Angaben zur Verblindung gemacht. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

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

ja     nein

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

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Tabelle 4-310 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Abu-Mouch 2010

Studie: Abu-Mouch 2010

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Abu-Mouch 2010	Abu-Mouch 2010

**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:  
Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht

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

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht

---

---

**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 werden keine Angaben zur Verblindung gemacht

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angaben zur Verblindung gemacht

---

---

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

 ja     nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund ungenügender Angaben in der Publikation wird von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**

---

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es werden keine Angaben zur Verblindung gemacht. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---

---

**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:

Aufgrund ungenügender Angaben in der Publikation wird von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

Tabelle 4-311 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ascione 2010

Studie: Ascione 2010 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Ascione 2010	Ascione 2010

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

---

---

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

---

---

2.

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren nicht verblindet

---

---

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

**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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

**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:

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer

Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Tabelle 4-312 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bacon 2011

Studie: Bacon 2011 \_\_\_\_\_

#### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Bacon 2011	Bacon 2011
Studienprotokoll zu Bacon 2011	Bacon 2011 CTP

#### 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:

Die Patienten waren verblindet

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren verblindet

---



---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren verblindet

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-313 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Berg 2006

Studie: Berg 2006 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Berg 2006	Berg 2006

**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:

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht. Da die Randomisierung jedoch zentral durchgeführt wurde kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste ausgegangen werden.

---

---

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

ja       unklar       nein

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       unklar       nein

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

---

---

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

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren nicht verblindet

---

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-314 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Brady 2010

Studie: Brady 2010\_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Brady 2010	Brady 2010

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

---

---

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

---

---

2.

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren nicht verblindet

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Angabe zur Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Tabelle 4-315 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Cargnel 2005

Studie: Cargnel 2005 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Cargnel 2005	Cargnel 2005

**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:  
Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht

---

---

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

ja     unklar     nein

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht

---

---

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

ja     unklar     nein

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

---

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Behandler waren nicht verblindet

---

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
Aufgrund ungenügender Angaben in der Publikation wird von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

### B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

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

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund ungenügender Angaben in der Publikation wird von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-316 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Carrat 2004

Studie: Carrat 2004\_\_\_\_\_

### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Carrat 2004	Carrat 2004

**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:  
Die Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Behandler waren nicht verblindet

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Personen die virologische Endpunkte bewerteten waren verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Tabelle 4-317 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Chung 2004

Studie: Chung 2004 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Chung 2004	Chung 2004

**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:  
Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht

---

---

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

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht

---

---

**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 werden keine Angaben zur Verblindung gemacht

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angaben zur Verblindung gemacht

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden nur unzureichende Angaben zu Studienabbruchern gemacht.

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:  
Aufgrund ungenügender Angaben in der Publikation wird von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es werden keine Angaben zur Verblindung gemacht. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---



---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

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

---



---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund ungenügender Angaben in der Publikation wird von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-318 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ciancio 2012

Studie: Ciancio 2012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Ciancio 2012	Ciancio 2012

**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:  
Patienten waren verblindet

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren verblindet

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da es keine Punkte gibt, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren verblindet

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer  
Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt,  
kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es keine Punkte gibt, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem  
niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

Tabelle 4-319 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für  
Studie Crespo 2007

Studie: Crespo 2007 \_\_\_\_\_

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Crespo 2007	Crespo 2007

**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:  
Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren nicht verblindet

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

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

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

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

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Tabelle 4-320 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ferenci 2008

Studie: **Ferenci 2008** \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Ferenci 2008	Ferenci 2008

**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:  
Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht. Da die Randomisierung jedoch zentral durchgeführt wurde kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste ausgegangen werden.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**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 werden keine Angaben zur Verblindung gemacht

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden keine Angaben zur Verblindung gemacht

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Angabe zur Verblindung

\_\_\_\_\_ wird auf Endpunktebene berücksichtigt.  
\_\_\_\_\_

## B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es werden keine Angaben zur Verblindung gemacht. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

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

ja     nein

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

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Tabelle 4-321 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Fried 2002

Studie: Fried 2002 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Fried 2002	Fried 2002

**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:  
Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht. Aufgrund des verblindeten Designs in der Studie kann jedoch von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste ausgegangen werden.

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

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Aufgrund des verblindeten Designs in der Studie kann jedoch von einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

**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:  
Patienten waren verblindet

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren verblindet

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

**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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Von einer Verblindung der Endpunkterheber kann ausgegangen werden.

**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:

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

**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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

Tabelle 4-322 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hadziyannis 2004

Studie: Hadziyannis 2004 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Hadziyannis 2004	Hadziyannis 2004

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

---

---

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

---

---

2.

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

---

---

**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:  
Patienten waren verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren verblindet

---

---

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

**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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren verblindet**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:

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

**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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

Tabelle 4-323 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hezode 2009

Studie: Hezode 2009 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Hezode 2009	Hezode 2009

**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       neinAngaben 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:

Die Zuteilung zu den Gruppen PR48, T12PR12 und T12PR24 war bis Woche 10 doppelblind.

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung zu den Gruppen PR48, T12PR12 und T12PR24 war bis Woche 10 doppelblind.

---

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Zuteilung zu den Gruppen PR48, T12PR12 und T12PR24 war bis Woche 10 doppelblind.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Tabelle 4-324 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Jacobson 2007

Studie: Jacobson 2007 \_\_\_\_\_

#### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Jacobson 2007	Jacobson 2007

#### 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:

Die Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren nicht verblindet

---

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-325 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Jacobson 2011

Studie: Jacobson 2011\_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Jacobson 2011	Jacobson 2011
Protokoll Jacobson 2011	Jacobson 2011 CTP

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

---

---

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

---

---

2.

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren 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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren verblindet**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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren verblindet

---

---

**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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-326 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kuboki 2007

Studie: Kuboki 2007 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Kuboki 2007	Kuboki 2007

**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:

Die Patienten waren verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren verblindet

---

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Die Endpunkterheber waren verblindet

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-327 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kumada 2012

Studie: Kumada 2012 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Kumada 2012	Kumada 2012

**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:  
Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht

---

---

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

ja     unklar     nein

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht

---

---

**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 werden keine Angaben zur Verblindung gemacht

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angaben zur Verblindung gemacht

---

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:  
Aufgrund nicht ausreichender Angaben in der Publikation wird hier von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Es werden keine Angaben zur Verblindung gemacht. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
Aufgrund nicht ausreichender Angaben in der Publikation wird hier von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-328 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kwo 2010

Studie: **Kwo 2010**\_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Kwo 2010	Kwo 2010

**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:

Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler waren nicht verblindet

---

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja     unklar     nein

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

Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

Die Analysen zu dem Zusammenhang zwischen SVR und HCV Genotyp, Nüchtern glukose und Baseline Thrombozytenzahl waren jedoch nicht präspezifiziert.

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Messung der HCV-RNA wurde verblindet durch ein unabhängiges Labor durchgeführt.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-329 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Labarga 2012

Studie: Labarga 2012 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Labarga 2012	Labarga 2012

**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:  
Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht

---

---

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

ja     unklar     nein

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht

---

---

**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 werden keine Angabe zur Verblindung gemacht

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angabe zur Verblindung gemacht

---

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Abbrecher der Studie werden nur für beide Gruppen zusammen dargestellt.

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
Aufgrund unzureichender Angaben in der Publikation wird hier von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Es werden keine Angabe zur Verblindung gemacht. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
Aufgrund unzureichender Angaben in der Publikation wird hier von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-330 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Lagging 2008

Studie: Lagging 2008 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Lagging 2008	Lagging 2008

**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:  
Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht. Aufgrund des verblindeten Studiendesigns kann jedoch von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste ausgegangen werden.

---

---

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

ja       unklar       nein

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Aufgrund des verblindeten Studiendesigns kann jedoch von einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

---

---

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

ja       unklar       nein

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

---

---

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

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Ergebnisse der Randomisierung waren für Patienten und Behandler bis Woche 12 nicht zugänglich.

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse der Randomisierung waren für Patienten und Behandler bis Woche 12 nicht zugänglich.

---

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

### B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

#### Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)\_\_\_\_\_

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Die Ergebnisse der Randomisierung waren für Patienten und Behandler bis Woche 12 nicht zugänglich.

---

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Tabelle 4-331 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Laguno 2009

Studie: **Laguno 2009**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Laguno 2009	Laguno 2009

**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:  
Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Da die Randomisierungsliste jedoch per Computer generiert wurde, kann von einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

---

---

**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:  
Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren nicht verblindet

---



---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

---



---

### B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

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

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-332 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Langlet 2009

Studie: Langlet 2009 \_\_\_\_\_

### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Langlet 2009	Langlet 2009

**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:  
Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht

---

---

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

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht

---

---

**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:  
Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren nicht verblindet

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:  
Aufgrund unzureichender Angaben in der Publikation wird hier von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst

werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---



---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---



---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund unzureichender Angaben in der Publikation wird hier von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-333 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Liu 2008

Studie: Liu 2008 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
-------------------------------	--------

Publikation Liu 2008

Liu 2008

**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:  
Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Da die  
Randomisierungsliste jedoch per Computer generiert wurde, kann von einer Verdeckung der  
Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

---

---

**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:  
Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren nicht verblindet

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

Tabelle 4-334 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Mangia 2010

Studie: **Mangia 2010** \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Mangia 2010	Mangia 2010

**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:

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

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

**ja**       **unklar**       **nein**

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

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**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 werden keine Angaben zur Verblindung gemacht

#### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden keine Angaben zur Verblindung gemacht

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

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

Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund unzureichender Angaben in der Publikation wird hier von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es werden keine Angaben zur Verblindung gemacht. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

\_\_\_\_\_**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:

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

\_\_\_\_\_**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:

Aufgrund unzureichender Angaben in der Publikation wird hier von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Tabelle 4-335 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Manns 2001

Studie: Manns 2001\_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Manns 2001	Manns 2001

**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:  
Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren nicht verblindet

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem

niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf  
Endpunktebene berücksichtigt.

---

---

## B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)\_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf  
Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst  
werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen  
werden.

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer  
Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt,  
kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---

---

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

ja     nein

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

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Tabelle 4-336 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Manns 2011

Studie: Manns 2011 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Manns 2011	Manns 2011

**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:  
Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren nicht verblindet

---

---

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

## 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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---

---

**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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

Tabelle 4-337 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Marcellin 2010

Studie: Marcellin 2010 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Marcellin 2010	Marcellin 2010

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

---

---

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

---

---

2.

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

---

---

**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:  
Patienten waren verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren verblindet

---

---

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

**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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren verblindet**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:

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

**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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

Tabelle 4-338 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Marcellin 2011

Studie: Marcellin 2011 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Marcellin 2011	Marcellin 2011

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

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht

---

---

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

ja       unklar       nein

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht

---

---

**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:  
Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren nicht verblindet

---

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

**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:

Aufgrund unzureichender Angaben in der Publikation wird von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**

---

**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungEndpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

---

**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:

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer

Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund unzureichender Angaben in der Publikation wird von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-339 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie McHutchison 2009a

Studie: McHutchison 2009a \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation McHutchison 2009a	McHutchison 2009a

**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:

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht. Aufgrund des verblindeten Studiendesigns kann jedoch von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste ausgegangen werden

---

---

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

ja       unklar       nein

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Aufgrund des verblindeten Studiendesigns kann jedoch von einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden

---

---

**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:  
Patienten waren verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren verblindet

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren verblindet

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-340 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie McHutchison 2009b

Studie: McHutchison 2009b \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation McHutchison 2009b	McHutchison 2009b

**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:

Patienten waren verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler waren verblindet

---

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren verblindet

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-341 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie McHutchison 2010

Studie: McHutchison 2010 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation McHutchison 2010	McHutchison 2010

**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:  
Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht. Aufgrund des verblindeten Studiendesigns kann jedoch von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste ausgegangen werden.

---

---

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

ja       unklar       nein

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Aufgrund des verblindeten Studiendesigns kann jedoch von einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

---

---

**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:  
Patienten waren verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren verblindet

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren verblindet

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-342 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Meyer-Wyss 2006

Studie: Meyer-Wyss 2006 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Meyer-Wyss 2006	Meyer-Wyss 2006

**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:  
Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht. Da die Randomisierung zentral durchgeführt wurde kann jedoch von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste ausgegangen werden

---

---

**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:  
Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren nicht verblindet

---

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

---

---

#### B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

##### Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

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

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-343 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Miyase 2012

Studie: Miyase 2012 \_\_\_\_\_

#### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Miyase 2012	Miyase 2012

**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:  
Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht. Aufgrund des verblindeten Studiendesigns kann jedoch von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz ausgegangen werden.

---

---

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

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Aufgrund des verblindeten Studiendesigns kann jedoch von einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

---

---

**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 werden keine Angaben zur Verblindung von Patienten gemacht

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler waren verblindet

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es werden keine Angaben gemacht, ob die Behandler die Endpunkterheber waren. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---



---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

---



---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja     nein

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

---



---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-344 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Nelson 2010

Studie: Nelson 2010 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Nelson 2010	Nelson 2010

**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:  
Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren nicht verblindet

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

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

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

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

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Tabelle 4-345 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Nelson 2012

Studie: Nelson 2012 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Nelson 2012	Nelson 2012

**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:

Patienten waren verblindet

#### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler waren verblindet

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja     unklar     nein

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

Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

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

ja     nein

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren verblindet.  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**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:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer  
Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt,  
kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem  
niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Tabelle 4-346 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Nevens 2010

Studie: Nevens 2010 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Nevens 2010	Nevens 2010

**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:  
Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht

---



---

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

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht

---



---

**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:

Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler waren nicht verblindet

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund unzureichender Angaben in der Publikation wird hier von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund unzureichender Angaben in der Publikation wird hier von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-347 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Nimer 2012

Studie: **Nimer 2012**\_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Nimer 2012	Nimer 2012

**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:  
Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht

---



---

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

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht

**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 werden keine Angaben zur Verblindung gemacht

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angaben zur Verblindung gemacht

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

**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:

Aufgrund unzureichender Angaben in der Publikation wird hier von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

## B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)\_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es werden keine Angaben zur Verblindung gemacht. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---

---

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

ja       nein

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

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

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund unzureichender Angaben in der Publikation wird hier von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Tabelle 4-348 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Pianko 2012

Studie: Pianko 2012

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Pianko 2012	Pianko 2012

**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:  
Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren nicht verblindet

---

---

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

## 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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---

---

**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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

Tabelle 4-349 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Poordad 2010

Studie: Poordad 2010 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Poordad 2010	Poordad 2010

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

---

---

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

---

---

2.

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

---

---

**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:  
Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren nicht verblindet

---

---

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

**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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

**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:

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer

Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Tabelle 4-350 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Poordad 2011

Studie: Poordad 2011 \_\_\_\_\_

#### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Poordad 2011	Poordad 2011
Protokoll Poordad 2011	Poordad 2011 CTP

#### 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:

Die Patienten waren verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler waren verblindet

---

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren verblindet

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren verblindet

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Tabelle 4-351 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Roberts 2009

Studie: Roberts 2009 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Roberts 2009	Roberts 2009

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

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

---

---

2.

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

---

---

**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:  
Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren nicht verblindet

---

---

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-352 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rodriguez-Torres 2012

Studie: Rodriguez-Torres 2012 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Rodriguez-Torres 2012	Rodriguez-Torres 2012

**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:

Patienten waren verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler waren verblindet

---

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren verblindet

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-353 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rossignol 2009

Studie: Rossignol 2009 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Rossignol 2009	Rossignol 2009

**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:  
Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Da die Randomisierung jedoch per Computer durchgeführt wurde, kann von einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

---



---

**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:  
Patienten waren nicht verblindet

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren nicht verblindet

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Das Laborpersonal war gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-354 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rumi 2010

Studie: Rumi 2010 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Rumi 2010	Rumi 2010

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

---

---

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Da die Randomisierung jedoch per Computer durchgeführt wurde, kann von einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

---

---

**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:  
Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren nicht verblindet

---

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

---

---

### B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

#### Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

---

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

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

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-355 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Schaefer 2012

Studie: Schaefer 2012 \_\_\_\_\_

### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Schaefer 2012	Schaefer 2012

**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:  
Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht. Aufgrund des verblindeten Studiendesigns kann jedoch von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz ausgegangen werden.

---

---

**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:  
Patienten waren verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren verblindet

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Endpunkterheber waren verblindet

---



---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---



---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
 Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-356 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Sherman 2011

Studie: Sherman 2011 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Sherman 2011	Sherman 2011

Protokoll Sherman 2011

Sherman 2011 CTP

**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:  
Die Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Behandler waren nicht verblindet

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Die Ergebnisse der HCV-RNA-Messung waren bis Woche 24 doppelblind

---

**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:

Da keine Punkte deutlich für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren nicht verblindet

**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:

Da keine Punkte deutlich für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

Tabelle 4-357 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Shiffman 2007

Studie: Shiffman 2007 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Shiffman 2007	Shiffman 2007

**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:  
Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht. Aufgrund des verblindeten Studiendesigns kann jedoch von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz ausgegangen werden.

---

---

**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:  
Patienten waren verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren verblindet

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Endpunkterheber waren verblindet

---



---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---



---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
 Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

Tabelle 4-358 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Sjogren 2007

Studie: Sjogren 2007 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Sjogren 2007	Sjogren 2007

**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:  
Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht Da die Randomisierungsliste per Computer erstellt wurde, kann von der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden

---

---

**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:  
Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren nicht verblindet

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:  
Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

Tabelle 4-359 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Torriani 2004

Studie: **Torriani 2004** \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Torriani 2004	Torriani 2004

**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:

Patienten waren verblindet

#### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler waren verblindet

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja     unklar     nein

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

Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

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

ja     nein

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren verblindet  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**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:  
Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer  
Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt,  
kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen  
Verzerrungspotenzial ausgegangen.  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Tabelle 4-360 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Yu 2007

Studie: Yu 2007 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Yu 2007	Yu 2007

**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:

Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler waren nicht verblindet

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf

---

Endpunktebene berücksichtigt.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---

---

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

ja     nein

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

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Tabelle 4-361 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Yu 2008

**Studie: Yu 2008** \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Yu 2008	Yu 2008

**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:  
Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren nicht verblindet

---

---

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

## 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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)**\_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

---

---

**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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

Tabelle 4-362 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Zeuzem 2010

Studie: Zeuzem 2010 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Zeuzem 2010	Zeuzem 2010

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

---

---

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

---

---

2.

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

---

---

**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:  
Patienten waren nicht verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren nicht verblindet

---

---

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Da kein Studienprotokoll vorliegt, kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht eingeschätzt werden.

---

---

**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:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird hier von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Endpunkterheber waren nicht verblindet. Da die Erhebung der Parameters jedoch auf Labormessungen basiert, die durch die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht beeinflusst werden können, kann hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

**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:

Da im Bereich HCV die SVR der bei Wirksamkeitsstudien am häufigsten als primärer

Endpunkt eingesetzte Parameter ist, dessen Erhebung und Bewertung festen Kriterien folgt, kann hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden.

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Tabelle 4-363 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Zeuzem 2011

Studie: Zeuzem 2011 \_\_\_\_\_

#### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Zeuzem 2011	Zeuzem 2011
Studienprotokoll Zeuzem 2011	Zeuzem 2011 CTP

#### 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:  
Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht. Aufgrund des verblindeten Studiedesigns, kann jedoch von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste ausgegangen werden

---

---

**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:  
Patienten waren verblindet

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Behandler waren verblindet

---

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Endpunkterheber waren verblindet

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine Punkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sprechen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---



---

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:

---

---