

IQWiG-Berichte – Nr. 251

# **Addendum zum Auftrag A14-18 (Simeprevir)**

## **Addendum**

Auftrag: A14-39  
Version: 1.0  
Stand: 16.10.2014

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Addendum zum Auftrag A14-18 (Simeprevir)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

06.10.2014

**Interne Auftragsnummer:**

A14-39

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Am Addendum beteiligte Mitarbeiter der IQWiG<sup>1</sup>:**

- Beate Wieseler
- Tatjana Hermanns
- Michael Köhler

**Schlagwörter:** Simeprevir, Hepatitis C – Chronische, Nutzenbewertung

**Keywords:** Simeprevir, Hepatitis C – Chronic, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Bewertung des historischen Vergleichs bei Patienten mit CHC-Genotyp 1         und HIV-Koinfektion.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Bewertung des historischen Vergleichs bei Patienten mit CHC-Genotyp 4.....</b>	<b>3</b>
<b>2.3 Zusammenfassende Bewertung .....</b>	<b>4</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>5</b>
<b>Anhang A – Informationen zur Studie TMC435-TiDP16-C212.....</b>	<b>6</b>
<b>Anhang B – Informationen zur RESTORE Studie.....</b>	<b>9</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Charakterisierung der Studie TMC435-TiDP16-C212: SIM + PEG + RBV (Patienten mit HIV-Koinfektion) .....	6
Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen in Studie TMC435-TiDP16-C212: SIM + PEG + RBV (Patienten mit HIV-Koinfektion) .....	7
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation in Studie TMC435-TiDP16-C212: SIM + PEG + RBV (Patienten mit HIV-Koinfektion).....	8
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie RESTORE: SIM + PEG + RBV (Patienten mit HCV Genotyp 4).....	9
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in der Studie RESTORE: SIM + PEG + RBV (Patienten mit HCV Genotyp 4).....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie RESTORE: SIM + PEG + RBV (Patienten mit CHC Genotyp 4) .....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CHC	chronische Hepatitis C
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PEG	Peginterferon alfa
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RBV	Ribavirin
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SIM	Simeprevir
SVR	sustained virological response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
SVR 24	sustained virological response (dauerhaftes virologisches Ansprechen), gemessen 24 Wochen nach Behandlungsende

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.10.2014 mit der ergänzenden Bewertung zum Auftrag A14-18 (Nutzenbewertung von Simeprevir) [1] beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Simeprevir wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme weitere Daten an den G-BA übermittelt [2], die über die Angaben im Dossier hinausgehen [Zitat]. Dabei handelt es sich um folgende Analysen:

- historischer Vergleich unter Einbeziehung der Studie TMC435-TiDP16-C212 bei Patienten mit CHC-Genotyp 1 und HIV-Koinfektion
- historischer Vergleich unter Einbeziehung der RESTORE-Studie bei Patienten mit CHC-Genotyp 4

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser nachgereichten Auswertungen beauftragt.

Im folgenden Kapitel 2 werden die nachgereichten Auswertungen in den Abschnitten 2.1 und 2.2 bewertet. Eine zusammenfassende Bewertung und Darstellung, ob sich durch die nachgereichten Analysen die Schlussfolgerungen der ursprünglichen Nutzenbewertung A14-18 ändern, befindet sich in Abschnitt 2.3.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2 Bewertung**

### **2.1 Bewertung des historischen Vergleichs bei Patienten mit CHC-Genotyp 1 und HIV-Koinfektion**

In seinem Dossier vom 21.05.2014 schließt der pU die einarmige Studie TMC435-TiDP16-C212 (im folgenden Studie C212) mit SIM + PEG + RBV bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion in die Nutzenbewertung ein (zur Charakterisierung der Studie siehe Anhang A). Da er aber keine systematisch recherchierten und bewerteten Daten zur Vergleichstherapie PEG + RBV vorgelegt hat, war der Zusatznutzen SIM + PEG + RBV in dieser Patientenpopulation nicht belegt [1].

Für seine Stellungnahme hat der pU nach RCT, nicht kontrollierten (einarmigen) klinischen Studien und Beobachtungsstudien (Kohortenstudien) recherchiert, in denen therapienaive oder therapieerfahrene erwachsene Patienten mit CHC-Genotyp 1-Infektion und HIV-Koinfektion mit PEG + RBV behandelt wurden. Der pU zieht aus den identifizierten Studien Studienarme heran, in denen Patienten mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin behandelt wurden und vergleicht die Ergebnisse mit den Ergebnissen der Studie C212 [2]. Das Vorgehen stellt einen nicht adjustierten historischen Vergleich dar.

Der vom pU vorgelegte nicht adjustierte historische Vergleich ist nicht geeignet, belastbare Aussagen zum Vergleich von SIM + PEG + RBV und PEG + RBV bei Patienten mit CHC-Genotyp 1 und HIV-Koinfektion zu machen.

#### **Informationsbeschaffung**

Der pU führt zur Identifizierung von Studien für seinen historischen Vergleich ausschließlich eine bibliografische Literaturrecherche durch. Die laut Dossievorlage geforderte Suche in Studienregistern führte der pU nicht durch. Die Informationsbeschaffung des pU für den historischen Vergleich erfüllt somit nicht die Dossieranforderungen für die Informationsbeschaffung für „weitere Untersuchungen“.

#### **Eignung und Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien**

Der pU identifiziert mit seiner bibliografischen Recherche 11 Studien, aus denen er insgesamt 12 Studienarme in den Vergleich zu seiner einarmigen Studie C212 einschließt. In 7 dieser 12 Studienarme wird PEG + RBV nicht zulassungskonform eingesetzt (zu kurze Behandlungsdauer und / oder unzureichende Dosierung von Ribavirin). Der pU beschreibt dieses Problem ebenfalls und legt für den SVR 24 eine Analyse für die verbleibenden 5 Studienarme vor, die er aber als Sensitivitätsanalyse einstuft. In seine Hauptanalyse schließt der pU auch die nicht zulassungsgemäß behandelten Patienten mit ein. Diese Hauptanalyse wird nicht weiter kommentiert.

Die weitere Betrachtung der Ähnlichkeit der Studien im vorliegenden Addendum beschränkt sich auf die 5 Studien, in denen PEG + RBV gemäß der Zulassung eingesetzt wurde (Murphy



2011 [3], Rivero-Juarez 2014 [4], Rodriguez-Torres 2012 [5], Torres-Cornejo 2014 [6], Tural 2008 [7]). Das Alter der Patienten und der Anteil männlicher Patienten waren in diesen Studienarmen mit den Patientencharakteristika der Studie C212 vergleichbar. Zum Anteil von Patienten mit hoher Viruslast ( $> 800\,000$  IU/ml) gibt es nur für 2 der 5 Studienarme Angaben (Rodriguez-Torres 2012: 80 %, Torres-Cornejo 2014: 73 %), diese Werte liegen geringfügig unter denen in der Studie C212 (86 %). Größere Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen gibt es bezüglich des Stadiums der Lebererkrankung. Während der Anteil der Patienten mit Zirrhose in den Studien C212 (13 %) und Rodriguez-Torres 2012 (12 %) vergleichbar ist, ist der Anteil der Patienten mit weit fortgeschrittener Lebererkrankung in der Studie Torres-Cornejo höher (39 % Metavir-Score F4). Aus den Studien Rivero-Juarez 2014 und Tural 2008 stehen ausschließlich Angaben zum Metavir-Score F3-F4 zur Verfügung, diese liegen für Rivero-Juarez 2014 mit 51 % wesentlich, für Tural 2008 mit 38 % leicht über den Angaben für die Studie C212 (33 %). Der Einfluss dieser Unterschiede auf den Vergleich der SVR 24 bleibt unklar.

### **Einschätzung der SVR-Raten und der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

In den 5 Studienarmen, in denen PEG + RBV gemäß der Zulassung eingesetzt wurde, wurde ein SVR 24 von 22 % bis 50 % beobachtet. In der Studie C212 betrug die SVR 24 73 %. Der Unterschied zwischen der SVR 24 unter PEG + RBV und unter SIM + PEG + RBV erfüllt nicht die Kriterien eines „dramatischen Effekts“ [8], er ist also nicht so groß, dass er in dem vorliegenden naiven Vergleich von Therapiearmen nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar wäre.

In den Studien mit PEG + RBV liegen nur vereinzelt Angaben zu unerwünschten Ereignissen vor. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse steht ausschließlich aus der Studie Rodriguez-Torres 2012 zur Verfügung (96 % bzw. 17 % der Patienten mit Ereignis im Studienarm mit zulassungsgemäßer Anwendung), der Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis wird nur in Torres-Cornejo 2014 berichtet (16 % der Patienten). In der Studie C212 wurde bei 98 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis, bei 10 % ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis sowie bei 5 % ein Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse beobachtet. Belastbare Aussagen zum Vergleich von PEG + RBV und SIM + PEG + RBV sind auf Basis dieser Daten nicht möglich.

## **2.2 Bewertung des historischen Vergleichs bei Patienten mit CHC-Genotyp 4**

In seinem Dossier vom 21.05.2014 schließt der pU die einarmige Studie RESTORE mit SIM + PEG + RBV bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 4 in die Nutzenbewertung ein (zur Charakterisierung der Studie siehe Anhang B). Da er aber keine systematisch recherchierten und bewerteten Daten zur Vergleichstherapie PEG + RBV vorgelegt hat, war der Zusatznutzen SIM + PEG + RBV in dieser Patientenpopulation nicht belegt [1].

In seiner Stellungnahme präsentiert der pU eine sogenannte „Matching-Adjusted Indirect Comparison“ auf Basis einer systematischen Literaturrecherche. Dabei vergleicht er die Ergebnisse der RESTORE-Studie mit einzelnen Armen aus den von ihm eingeschlossenen Studien [2].

### **Informationsbeschaffung**

Für seine Stellungnahme hat der pU eine systematische Literaturrecherche herangezogen, die für ein Dossier für das englische NICE durchgeführt wurde, und ergänzt diese durch eine Handsuche in Kongressbänden und auf HTA-Webseiten. Diese Recherche erfüllt die Dossieranforderungen nicht und ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Die vom pU vorgelegte Recherche in bibliografischen Datenbanken genügt nicht den Anforderungen, die in den Dossievorlagen beschrieben sind. Denn das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche, die im November 2013 durchgeführt wurde, ist nicht hinreichend aktuell. Darüber hinaus führte der pU die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern nicht durch. Zudem gibt der pU in seiner Stellungnahme an, mit der bibliografischen Literaturrecherche generell nach klinischen Studien zu suchen. Die Suchstrategie in MEDLINE ist jedoch nicht geeignet, auch einarmige Studien vollständig zu identifizieren. Das wird besonders dadurch deutlich, dass durch diese Suchstrategie 2 der 5 vom pU eingeschlossenen Studien nicht identifiziert werden.

Wegen der gravierenden Mängel der Informationsbeschaffung wird das Vorgehen des pU zum Vergleich von SIM + PEG + RBV und PEG + RBV nicht weiter kommentiert.

Der vom pU vorgelegte Vergleich ist nicht geeignet, belastbare Aussagen zum Vergleich von SIM + PEG + RBV und PEG + RBV bei Patienten mit CHC-Genotyp 4 zu machen.

### **2.3 Zusammenfassende Bewertung**

Die vom pU mit den Stellungnahmen nachgereichten Unterlagen ändern das Ergebnis der Nutzenbewertung von Simeprevir (Dossierbewertung A14-18 [1]) nicht. Dies gilt sowohl für Patienten mit Genotyp 1 und HIV-Koinfektion als auch für Patienten mit Genotyp 4.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Simeprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-18 [online]. 28.08.2014 [Zugriff: 16.10.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 239). URL: [https://www.iqwig.de/download/A14-18\\_Simeprevir\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-18_Simeprevir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. Janssen-Cilag. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 239: Simeprevir; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-18. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/118/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Murphy AA, Herrmann E, Osinusi AO, Wu L, Sachau W, Lempicki RA et al. Twice-weekly pegylated interferon-alpha-2a and ribavirin results in superior viral kinetics in HIV/hepatitis C virus co-infected patients compared to standard therapy. *AIDS* 2011; 25: 1179-1187.
4. Rivero-Juarez A, Lopez-Cortes LF, Camacho A, Torres-Cornejo A, Gordon A, Ruiz-Valderas R et al. HCV viral decline at week 2 of Peg-IFN-alpha-2a/RBV therapy as a predictive tool for tailoring treatment in HIV/HCV genotype 1 co-infected patients. *PLoS One* 2014; 9: e99468.
5. Rodriguez-Torres M, J S, L B, R S, M S, T H et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials* 2012; 13(3): 142-152.
6. Torres-Cornejo A, Ruiz-Valderas R, Jimenez-Jimenez L, Abad-Molina C, Gutierrez-Valencia A, Viciano P et al. Impact of the peginterferon-alpha 2a and ribavirin plasma levels on viral kinetics and sustained virological response in genotype 1 HCV/HIV-co-infected patients with the unfavourable non-CC IL28B genotypes. *J Viral Hepat* 2014; 21(3): 178-188.
7. Tural C, Galeras JA, Planas R, Coll S, Sirera G, Gimenez D et al. Differences in virological response to pegylated interferon and ribavirin between hepatitis C virus (HCV)-monoinfected and HCV-HIV-coinfected patients. *Antivir Ther* 2009; 13(8): 1047-1055.
8. Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.

**Anhang A – Informationen zur Studie TMC435-TiDP16-C212**

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie TMC435-TiDP16-C212: SIM + PEG + RBV (Patienten mit HIV-Koinfektion)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der behandelten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
TMC435-TiDP16-C212	offen, multizentrisch	erwachsene (18–70 Jahre) Patienten mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1) und HIV-Koinfektion  Plasma-HCV-RNA > 10 000 IU/ml bei Screening  therapienaive Patienten oder mit PEG + RBV vorbehandelte Patienten (mindestens ein Behandlungszyklus)	SIM + PEG + RBV (N = 106)	Behandlungsdauer: SIM Simeprevir: 12 Wochen PEG + RBV: 24 oder 48 Wochen (responsegesteuert)  Nachbeobachtung bis Woche 48 oder 72	Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Kanada, Portugal, Puerto Rico, Spanien, Vereinigte Staaten  09/2011-08/2013	primär: Anteil an Patienten mit SVR 12 sekundär: Patienten mit SVR 24, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir</p>						

Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen in Studie TMC435-TiDP16-C212: SIM + PEG + RBV (Patienten mit HIV-Koinfektion)

Studie	SIM + PEG + RBV	Begleitmedikation
TMC435-TiDP16-C212	<p>Woche 1–12:</p> <p>Simeprevir oral 150 mg einmal täglich + PEG subkutan 180 µg einmal wöchentlich + RBV 1000 oder 1200 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: &lt; 75 kg = 1000 mg/Tag; ≥ 75 kg = 1200 mg/Tag), verteilt auf 2 Dosen/Tag</p> <p>Woche 13–24 oder 13–48 (responsegesteuert):</p> <p>PEG + RBV, gleiche Dosierung wie Woche 1–12</p>	<p>Zu jedem Zeitpunkt waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alle anderen anti-HCV-Therapien</li> </ul> <p>30 Tage vor Screening bis zum Ende der Studie waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alle experimentellen Medikamente und Medizinprodukte</li> </ul> <p>Vom Screening bis zum Ende der Studie waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immunmodulatoren, alle pflanzlichen anti-HCV-Medikamente oder HCV-spezifische Nahrungsergänzungstoffe</li> </ul> <p>Während der Behandlungsphase waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CYP3A4-Induktoren,</li> <li>▪ CYP3A4-Inhibitoren,</li> <li>▪ CYP3A4-Substrate mit kleiner therapeutischer Breite,</li> <li>▪ CYP1A2-Substrate mit kleiner therapeutischer Breite,</li> <li>▪ CYP2C8-Substrate mit kleiner therapeutischer Breite.</li> </ul>
CYP: Cytochrom P450; HCV: Hepatitis-C-Virus; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir		

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation in Studie TMC435-TiDP16-C212: SIM + PEG + RBV (Patienten mit HIV-Koinfektion)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Fibrosestatus <sup>a</sup> %	Zirrhose <sup>b</sup> [mit / ohne] %	Genotyp [1a / 1b / 1d] %	Viruslast [ $\leq 800\ 000$ / $> 800\ 000$ ] %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Andere] %	Studienabbrecher n (%)
<b>TMC435-TiDP16-C212</b>	106	46,6 (8,11)	15,1 / 84,9	F0: 10,4 F1: 25,4 F2: 31,3 F3: 19,4 F4: 13,4	13,1 / 86,9	82,1 / 17,0 / 0,9	14,2 <sup>c</sup> / 85,8	82,1 / 14,2 / 3,8 <sup>c</sup>	9 (8,5)
<p>a: N = 67, für 37 Patienten waren keine Ergebnisse zum Metavir-Score verfügbar  b: N = 99, für 7 Patienten waren keine Ergebnisse zum Metavir-Score verfügbar  c: eigene Berechnung für Andere  MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossene) Patienten; PEG: Peginterferon alfa; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SIM: Simeprevir; w: weiblich</p>									

**Anhang B – Informationen zur RESTORE Studie**

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie RESTORE: SIM + PEG + RBV (Patienten mit HCV Genotyp 4)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der behandelten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
RESTORE	offen, multizentrisch	erwachsene (18–70 Jahre) Patienten mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (Genotyp 4) Plasma-HCV-RNA > 10 000 IU/ml bei Screening  therapienaive Patienten oder mit PEG + RBV vorbehandelte Patienten (mindestens ein Behandlungszyklus)	SIM + PEG + RBV (N = 107)	Behandlungsdauer: SIM Simeprevir: 12 Wochen PEG + RBV: 24 oder 48 Wochen (responsegesteuert)  Nachbeobachtung bis Woche 48 oder 72	Belgien, Frankreich 03/2012-03/2014	primär: Anteil an Patienten mit SVR 12  sekundär: Anteil an Patienten mit SVR 24, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir</p>						

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in der Studie RESTORE: SIM + PEG + RBV (Patienten mit HCV Genotyp 4)

Studie	SIM + PEG + RBV	Begleitmedikation
RESTORE	<p>Woche 1–12: Simeprevir oral 150 mg einmal täglich + PEG subkutan 180 µg einmal wöchentlich + RBV 1000 oder 1200 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: &lt; 75 kg = 1000 mg/Tag; ≥ 75 kg = 1200 mg/Tag), verteilt auf 2 Dosen/Tag</p> <p>Woche 13–24 oder 13–48 (responsegesteuert): PEG + RBV, gleiche Dosierung wie Woche 1–12</p>	<p>Zu jedem Zeitpunkt waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alle anderen anti-HCV-Therapien</li> </ul> <p>30 Tage vor Screening bis zum Ende der Studie waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alle experimentellen Medikamente und Medizinprodukte,</li> <li>▪ Nitazoxanid,</li> <li>▪ Praziquantel</li> </ul> <p>Vom Screening bis zum Ende der Studie waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immunmodulatoren,</li> <li>▪ Substanzen, die die Blutbildung stimulieren.</li> </ul> <p>Während der Behandlungsphase waren verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CYP3A4-Induktoren,</li> <li>▪ CYP3A4-Inhibitoren,</li> <li>▪ CYP3A4-Substrate mit kleiner therapeutischer Breite.</li> </ul> <p>Anwendung nur mit Vorsicht, d. h.: niedrigste mögliche Dosierung und Beobachtung auf Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analgetika, Kalzium-Kanal-Blocker, Lipidsenker, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, Sedativa, Buprenorphin</li> </ul>
CYP: Cytochrom P450; HCV: Hepatitis-C-Virus; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir		



Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie RESTORE: SIM + PEG + RBV (Patienten mit CHC Genotyp 4)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Fibrosestatus %	Zirrhose [mit / ohne] %	Viruslast [ $\leq 800\ 000$ / $> 800\ 000$ ] %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Andere] %	Studienabbrecher n (%)
<b>RESTORE</b>	107	49,6 (8,35)	21,5 / 78,5	F0-F1: 32,7 F2: 24,0 F3: 14,4 F4: 28,8	k. A.	40,2 <sup>a</sup> / 59,8	72,0 / 28,0 / 0	0 (0)
a: eigene Berechnung CHC: chronische Hepatitis C; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossene) Patienten; PEG: Peginterferon alfa; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SIM: Simeprevir; w: weiblich								