

Screening auf Hepatitis C

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: S16-04
Version: 1.0
Stand: 27.04.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Screening auf Hepatitis C

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.09.2016

Interne Auftragsnummer:

S16-04

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem Leitfaden dargelegt. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

Schlagwörter: Reihenuntersuchung, Hepatitis C, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Mass Screening, Hepatitis C, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Screenings auf Hepatitis C im Vergleich zu keinem Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei asymptomatischen Personen. Nicht primär betrachtet werden Risikogruppen, die nach derzeitigem medizinischem Standard in Deutschland ohnehin bereits regelhaft auf eine HCV-Infektion getestet werden (zum Beispiel medizinisches Fachpersonal).

Fazit

Auf Basis der eingeschlossenen Studien ist der Nutzen und Schaden eines Screenings auf Hepatitis C unklar, da weder vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette noch aussagekräftige Studien zur Therapievorverlagerung identifiziert werden konnten.

Es wurden zwar 8 Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn eingeschlossen. Aufgrund des kurzen Zeitabstands zwischen früher und später Therapie war jedoch keine dieser Studien für die Nutzenbewertung verwertbar und der Nutzen einer Therapievorverlagerung blieb unklar.

Da kein Nutzen einer Therapievorverlagerung gezeigt werden konnte, wurde keine Suche nach Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte durchgeführt.

Nach einer Auseinandersetzung mit Argumenten und Evidenz zum Nutzen und Schaden eines HCV-Screenings, die vor allem internationalen Leitlinien zum HCV-Screening entnommen wurden, erscheinen die Annahmen plausibel, die Grundlage von Empfehlungen für ein HCV-Screening in Risikogruppen und Geburtskohorten sind. Jedoch ist mangels aussagekräftiger Evidenz das Nutzen-Schaden-Verhältnis bei einem HCV-Screening insgesamt unklar.

Ausgewählte Modellierungsstudien zur Übertragung der HCV-Infektion bei Personen mit injizierendem Drogengebrauch legen nahe, dass sich durch eine frühzeitige Erkennung und Behandlung von HCV-infizierten Personen mit injizierendem Drogengebrauch die Transmission der Infektion und damit langfristig die Inzidenz und Prävalenz der HCV-Infektion in der Bevölkerung senken lässt, jedoch ist unklar, ob die zahlreichen hierfür getroffenen Annahmen gerechtfertigt und auf Deutschland übertragbar sind. Eine Studie zur Screeningkette, die geeignet wäre den Nutzen eines HCV-Screenings bei intravenös Drogenkonsumierenden in Deutschland zu untersuchen, erscheint durchführbar.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden	4
4 Ergebnisse	7
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	8
5.1 Nutzen eines Screenings auf Hepatitis C für Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer: Argumente in internationalen Leitlinien	9
5.1.1 Diagnostische Güte von HCV-Screeningtests	9
5.1.2 Falsch-negative Befunde – gesundheitsbezogene Konsequenzen.....	9
5.1.3 Falsch-positive Befunde – gesundheitsbezogene Konsequenzen.....	10
5.1.4 Richtig-negative Befunde – gesundheitsbezogene Konsequenzen	10
5.1.5 Richtig-positive Befunde – gesundheitsbezogene Konsequenzen	11
5.1.5.1 HCV-Infizierte, die von einer frühen Erkennung und Behandlung mehr profitieren als von einer späten – gesundheitsbezogene Konsequenzen	11
5.1.5.2 HCV-Infizierte, die weder von einer frühen noch von einer späten Erkennung und Behandlung profitieren – gesundheitsbezogene Konsequenzen	12
5.1.5.3 HCV-Infizierte, die von einer späten Erkennung und Behandlung im gleichem Ausmaß wie von einer frühen Erkennung und Behandlung profitieren – gesundheitsbezogene Konsequenzen	12
5.1.5.4 HCV-Infizierte, die ohne Screening lebenslang nichts von ihrer Erkrankung erfahren hätten (Überdiagnosen und Übertherapie) – gesundheitsbezogene Konsequenzen	13
5.1.5.5 Anteile der 4 Gruppen von richtig-positiv Getesteten	14
5.1.6 Weitere Argumente zum HCV-Screening	15
5.1.7 Resümee der Diskussion gesundheitsbezogener Konsequenzen eines HCV-Screenings.....	16
5.2 Nutzen eines HCV-Screenings auf Bevölkerungsebene durch Verhinderung von Neuinfektionen	21
5.2.1 Argumente und Evidenz zum Nutzen eines HCV-Screenings auf Bevölkerungsebene.....	21

5.2.2	Resümee der Diskussion von Argumenten zum bevölkerungsbezogenen Nutzen eines HCV-Screenings	23
5.3	Konzept für eine Studie zur Screeningkette bei intravenös Drogenkonsumierenden.....	24
6	Fazit.....	28
	Details des Berichts	29
A1	Projektverlauf	29
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts	29
A1.2	Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	29
A2	Details der Methoden.....	31
A2.1	Methodik gemäß Berichtsplan	31
A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Studien zur Screeningkette in die Untersuchung	31
A2.1.1.1	Population	31
A2.1.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	31
A2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	32
A2.1.1.4	Studientypen	32
A2.1.1.5	Studiendauer	32
A2.1.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	33
A2.1.2	Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung in die Untersuchung: Therapiestudien mit Subgruppenanalysen	33
A2.1.2.1	Population	34
A2.1.2.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	34
A2.1.2.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	34
A2.1.2.4	Studientypen	34
A2.1.2.5	Studiendauer	35
A2.1.2.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	35
A2.1.3	Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung in die Untersuchung: Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn	35
A2.1.3.1	Population	36
A2.1.3.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	36
A2.1.3.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	36
A2.1.3.4	Studientypen	36
A2.1.3.5	Studiendauer	37
A2.1.3.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	37
A2.1.4	Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung.....	37
A2.1.4.1	Population	38

A2.1.4.2	Indextest.....	38
A2.1.4.3	Referenztest.....	38
A2.1.4.4	Zielgrößen	38
A2.1.4.5	Studientypen	38
A2.1.4.6	Studiendauer	38
A2.1.4.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	38
A2.1.5	Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten	39
A2.1.6	Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	41
A2.1.7	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	41
A2.1.8	Informationsbeschaffung	42
A2.1.8.1	Fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten	42
A2.1.8.2	Informationsbeschaffung zu Primärstudien	42
A2.1.8.2.1	Bibliografische Recherche	42
A2.1.8.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister	43
A2.1.8.2.3	Dokumente von Herstellerfirmen.....	43
A2.1.8.3	Weitere Suchquellen	43
A2.1.8.3.1	Websites des G-BA und des IQWiG.....	44
A2.1.8.3.2	Anhörung.....	44
A2.1.8.3.3	Autorenanfragen.....	44
A2.1.8.4	Selektion relevanter Studien	44
A2.1.9	Informationsbewertung.....	45
A2.1.9.1	Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien.....	45
A2.1.9.2	Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte	46
A2.1.10	Informationssynthese und -analyse	47
A2.1.10.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	47
A2.1.10.2	Metaanalysen	47
A2.1.10.2.1	Metaanalysen für vergleichende Interventionsstudien.....	47
A2.1.10.2.2	Metaanalysen für Studien zur diagnostischen Güte	48
A2.1.10.3	Aussagen zur Beleglage	49
A2.1.10.4	Sensitivitätsanalysen	50
A2.1.10.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	50
A2.2	Spezifizierungen und Änderungen der Methodik.....	51
A3	Details der Ergebnisse	53
A3.1	Informationsbeschaffung.....	53
A3.1.1	Fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten.....	53
A3.1.2	Studienpool für systematische Übersichten.....	54
A3.1.3	Informationsbeschaffung zu Primärstudien.....	55

A3.1.3.1	Bibliografische Recherche	55
A3.1.3.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	57
A3.1.3.3	Dokumente von Herstellerfirmen.....	59
A3.1.4	Weitere Suchquellen.....	59
A3.1.4.1	G-BA-Website und IQWiG-Website	60
A3.1.4.2	Anhörung	60
A3.1.4.3	Autorenanfragen.....	60
A3.1.5	Resultierender Studienpool.....	60
A3.1.6	Studien unklarer Relevanz.....	61
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	61
A3.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	61
A4	Kommentare.....	62
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	62
A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	62
A4.2.1	Leitlinie der U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)	62
A4.2.2	Leitlinie der Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)	65
A4.2.3	Weitere internationale Leitlinien zum Screening auf Hepatitis C.....	68
A4.2.4	Zusammenfassung	69
A4.3	Kritische Reflexion des Vorgehens	70
A4.4	Verzicht auf eine Aktualisierung der Informationsbeschaffung	77
A5	Literatur	78
A6	Studienlisten	91
A6.1	Liste der im Rahmen der fokussierten Recherche eingeschlossenen systematischen Übersichten.....	91
A6.2	Liste der eingeschlossenen Studien.....	91
A6.3	Liste der im Rahmen der fokussierten Recherche ausgeschlossenen systematischen Übersichten.....	96
A6.4	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	99
A7	Suchstrategien	104
A7.1	Suchstrategien für die fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten	104
A7.2	Suchstrategien für die Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken.....	106
A7.3	Suchstrategien für die Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken – Ergänzungsrecherche Elbasvir/Grazoprevir.....	109
A7.4	Suche in Studienregistern.....	111
A7.5	Suche in Studienregistern – Ergänzungsrecherche Elbasvir/Grazoprevir.....	112
A8	Die Bewertung der Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche	114

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über potenzielle gesundheitsbezogene Konsequenzen für alle Gruppen der Vierfeldertafel zur diagnostischen Güte.....	18
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur Screeningkette).....	33
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur Therapievorverlagerung: Therapiestudien mit Subgruppenanalysen)	35
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur Therapievorverlagerung: Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn).....	37
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte).....	39
Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Screeningkette beziehen	40
Tabelle 7: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Therapievorverlagerung beziehen	41
Tabelle 8: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	50
Tabelle 9: Studienpool für systematische Übersichten	55
Tabelle 10: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	57
Tabelle 11: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz	58
Tabelle 12: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente	59
Tabelle 13: Durch den Hersteller übermittelte Studien unklarer Relevanz ^a	59
Tabelle 14: Studienpool der Nutzenbewertung.....	60
Tabelle 15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	71
Tabelle 16: Ergebnisse zu den Endpunkten SVR12 und SVR24.....	73
Tabelle 17: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse	75

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der fokussierten Recherche nach systematischen Übersichten.....	54
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	56
Abbildung 3: Metaanalyse zum Endpunkt SVR12	74
Abbildung 4: Effektschätzer und Konfidenzintervalle der Einzelstudien zum Endpunkt SVR24	74
Abbildung 5: Metaanalyse zum Endpunkt Abbruch wegen UE	76
Abbildung 6: Metaanalyse zum Endpunkt Gesamtrate SUE	76

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CFPC	College of Family Physicians of Canada
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTFPHC	Canadian Task Force on Preventive Health Care
DAA	Direct-acting Antiviral (direkt antiviral wirksames Medikament)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCC	Hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HCV-RNA	Erbgut des Hepatitis-C-Virus
HIV	humanes Immundefizienzvirus
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PHAC	Public Health Agency of Canada
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
STARD	Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Sustained virologic Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
SVR12	Sustained virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen) 12 Wochen nach Therapieende
SVR24	Sustained virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen) 24 Wochen nach Therapieende
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
UE	unerwünschtes Ereignis
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

Hepatitis C bezeichnet eine Leberentzündung, die auf eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) zurückgeht [1]. Das HCV ist ein Ribonukleinsäure(RNA)-Virus, für welches 7 Genotypen bekannt sind [2], von denen Genotyp 1 weltweit und in Deutschland am häufigsten vorkommt [3].

Die HCV-Antikörper-Prävalenz (indikativ für eine bestehende oder ausgeheilte HCV-Infektion) beträgt weltweit 2,5 % [3]. Für Deutschland wurde die HCV-Antikörper-Prävalenz in der Gruppe der Personen von 18 bis 79 Jahren mit 0,3 % ermittelt; von denen konnte beim überwiegenden Teil (bei 0,2 % bezogen auf die Gesamtgruppe) HCV-RNA und damit eine bestehende HCV-Infektion nachgewiesen werden. Für die Untersuchung wird angegeben, dass die tatsächliche HCV-Prävalenz jedoch höher sein könnte, da bestimmte Bevölkerungs- und Risikogruppen nicht beziehungsweise unterrepräsentiert waren [4]. Die Zahl der gemäß Infektionsschutzgesetz gemeldeten Hepatitis-C-Erstdiagnosen lag im Jahr 2016 bei 4368 Fällen (Fallzahlen basieren zum kleineren Teil auf Antikörpernachweisen, zum größten Teil auf einem direkten Erregernachweis) [5].

Eine HCV-Infektion, die vor weniger als 6 Monaten erworben wurde, wird als akut bezeichnet. Eine chronische HCV-Infektion besteht seit mindestens 6 Monaten [6]. Die meisten akuten HCV-Infektionen verlaufen asymptomatisch oder gehen mit leichten unspezifischen Symptomen einher [1,7]. Etwa 50 % bis 90 % der akuten HCV-Infektionen entwickeln sich unbehandelt zu einer chronischen Hepatitis, was umgekehrt einer Spontanheilungsrate von 10 % bis 50 % entspricht [6]. Auch für eine chronische HCV-Infektion gilt, dass diese häufig zunächst symptomarm oder in Begleitung unspezifischer Symptome verläuft. Symptome können unter anderem Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Übelkeit, Oberbauchbeschwerden oder Leberhautzeichen sein [1,6].

Als Spätfolge einer chronischen HCV-Infektion wird unter anderem die Entwicklung einer Leberzirrhose sowie eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) genannt [1,6]. Zum Risiko einer Leberzirrhose gibt es unterschiedliche Angaben: So wird berichtet, dass sich eine chronische HCV-Infektion über einen Zeitraum von 20 bis 30 Jahren in etwa 10 bis 20 % [7] bzw. 15 % bis 30 % [8] der Fälle zu einer Leberzirrhose entwickelt. Ein Leberzellkarzinom entwickelt sich unbehandelt bei etwa 5 % [9] der Zirrhosepatientinnen und Zirrhosepatienten jährlich.

Die HCV-Infektion kann durch virushaltiges Blut, perinatal sowie (selten) sexuell übertragen werden [1]. Es existiert bislang keine Schutzimpfung gegen Hepatitis C. Bevölkerungsgruppen mit einem erhöhten Risiko einer HCV-Infektion sind vor allem Personen mit injizierendem Drogengebrauch, Empfängerinnen und Empfänger von Blutprodukten und Organtransplantaten, medizinisches Personal sowie Sexualpartnerinnen und Sexualpartner HCV-infizierter Personen [1]. Aktuell wird eine HCV-Diagnostik bei diesen sowie mehreren weiteren Personengruppen empfohlen (zum Beispiel Gefängnisinsassinnen und

Gefängnisinsassen, HIV-/HBV-Infizierte, Personen aus Ländern mit einer hohen HCV-Prävalenz). Eine HCV-Diagnostik beginnt mit der Bestimmung von HCV-Antikörpern mit einem Immunoassay, welche 7 bis 8 Wochen nach akuter HCV-Infektion detektierbar sind (während der Nachweis des Virusgenoms, d. h. der HCV-RNA, bereits nach 1 bis 2 Wochen gelingt). Im Falle eines positiven Antikörper-Tests erfolgt die Diagnose einer HCV-Infektion durch einen Nachweis der HCV-RNA. Ist keine HCV-RNA nachweisbar, handelt es sich um eine mutmaßlich ausgeheilte HCV-Infektion [6].

Bei Diagnose einer chronischen Hepatitis C ist eine antivirale Therapie indiziert [6]. Über eine vollständige Viruselimination soll so auch bei schon vorhandener Leberschädigung das Risiko von HCC und Leberversagen reduziert werden [10]. Während die Standardtherapie bis vor einiger Zeit in einer Gabe von pegyliertem Interferon alpha in Kombination mit Ribavirin bestand, stehen gegenwärtig sogenannte direkt antiviral wirksame Medikamente (DAAs) zur Verfügung, die direkt auf die Virusreplikation einwirken. In der Regel kann mit den neuen Medikamenten auf eine Interferongabe verzichtet werden. Es werden je nach Genotyp unterschiedliche Therapieregime empfohlen, jeweils zum Teil mit oder ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin [6].

Angeichts des häufig symptomarmen Verlaufs, der Spätfolgen sowie der Verfügbarkeit von wirksamen Behandlungsmöglichkeiten bei einer chronischen HCV-Infektion sind möglicherweise Vorteile durch eine Früherkennung der Infektion zu erwarten: Ein Screening auf Hepatitis C bei asymptomatischen Personen könnte die Infektion zu einem frühen Zeitpunkt identifizieren und so womöglich die Ausbildung von Leberschäden verhindern. Durch eine kurative Therapie könnten zudem die Anzahl infektiöser Personen reduziert und Neuinfektionen verhindert werden [11]. Im Zusammenspiel mit weiteren bevölkerungsmedizinischen Maßnahmen könnte womöglich sogar eine Eradikation der Hepatitis C erreicht werden.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Screenings auf Hepatitis C im Vergleich zu keinem Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei asymptomatischen Personen. Nicht primär betrachtet werden Risikogruppen, die nach derzeitigem medizinischem Standard in Deutschland ohnehin bereits regelhaft auf eine HCV-Infektion getestet werden (zum Beispiel medizinisches Fachpersonal).

3 Methoden

In die Nutzenbewertung wurden vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette eingeschlossen. Für den Fall, dass solche Studien nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorliegen sollten, war eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette vorgesehen: Hierbei wurden 2 Typen von Studien zur Therapievorverlagerung berücksichtigt. Wenn auf Basis dieser Studien ein Nutzen einer Therapievorverlagerung gezeigt werden konnte, sollten zudem Studien zur diagnostischen Güte berücksichtigt werden.

Studien zur Screeningkette

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung anhand von Studien zur Screeningkette bildeten erwachsene asymptomatische Personen (d. h. Personen ohne bekannte Anzeichen oder Symptome einer HCV-Infektion). Die Prüfintervention bildete ein Screening auf Hepatitis C. Als Vergleichsintervention galt kein (bzw. kein systematisches) Screening.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität (zum Beispiel Leberzirrhose, HCC, Lebertransplantation sowie dauerhaftes virologisches Ansprechen [Sustained virologic Response, SVR] als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt HCC),
- unerwünschte Ereignisse,
- Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Zusätzlich betrachtet werden sollte die Inzidenz von HCV-Infektionen im zeitlichen Verlauf.

Es sollten primär randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sowie gegebenenfalls nicht randomisierte prospektiv geplante Interventionsstudien der gesamten Screeningkette in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Studien zur Therapievorverlagerung: Therapiestudien mit Subgruppenanalysen

Mithilfe von Subgruppenanalysen sollte der Nutzen einer Therapievorverlagerung durch einen Vergleich der Therapieeffekte bei im Screening identifizierten im Vergleich zu nicht im Screening identifizierten HCV-Infizierten erfasst werden. Die Zielpopulation bildeten erwachsene therapienaive Patientinnen und Patienten mit einer HCV-Infektion, von denen ein Teil über ein Screening identifiziert worden sein musste. Als Prüfintervention galt eine Therapie der Hepatitis C unter Anwendung eines DAA. Als Vergleichsintervention galt primär Placebo oder keine Behandlung sowie gegebenenfalls eine Therapie der Hepatitis C ohne Anwendung eines DAA. Es wurden die oben unter „Studien zur Screeningkette“

genannten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet (mit Ausnahme von Schäden, die sich aus dem Screening ergeben, sowie der Inzidenz von HCV-Infektionen). Eingeschlossen wurden ausschließlich RCTs. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Studien zur Therapievorverlagerung: Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn

Es sollte der Nutzen einer Therapievorverlagerung durch einen Vergleich der Therapieeffekte bei früh behandelten im Vergleich zu später behandelten HCV-Infizierten erfasst werden. Die Zielpopulation bildeten erwachsene therapienaive Patientinnen und Patienten mit einer HCV-Infektion. Als Prüflintervention galt eine Therapie der Hepatitis C unter Anwendung eines DAA. Als Vergleichsintervention galt eine später eingeleitete Therapie der Hepatitis C unter Anwendung desselben DAA wie in der Prüflintervention. Es wurden die oben unter „Studien zur Screeningkette“ genannten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet (mit Ausnahme von Schäden, die sich aus dem Screening ergeben, sowie der Inzidenz von HCV-Infektionen). Eingeschlossen wurden ausschließlich RCTs. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte

Die Zielpopulation bildeten erwachsene asymptomatische Personen. Der Indextest war ein virologisches und / oder serologisches Screening auf Hepatitis C. Referenztest war der Nachweis von HCV-RNA zeitgleich zum Indextest. Es sollten prospektiv geplante Studien eingeschlossen werden, aus denen personenbezogene Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte im Hinblick auf die Entdeckung der Hepatitis C ableitbar sind.

Informationsbeschaffung und Ergebnisdarstellung

Mit dem Ziel einer möglichst effizienten Ergebniserhebung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe erfolgte in einem 1. Schritt eine fokussierte Recherche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database mit Einschränkung auf den Publikationszeitraum der letzten 5 Jahre und die Publikationssprachen Englisch und Deutsch. Ziel war die Auswahl einer oder mehrerer systematischer Übersichten, deren Primärstudien extrahiert und selektiert werden sollten. Anschließend wurde eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur für den Zeitraum, der nicht durch die systematische(n) Übersicht(en) abgedeckt war, in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Darüber hinaus sollten öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie Dokumente von Herstellerfirmen, die Websites des G-BA und des IQWiG und die aus den Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellten Dokumente gesichtet werden. Zudem sollten die Autorinnen und Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben werden.

Falls ein Nutzen einer Therapievorverlagerung hätte gezeigt werden können, wäre eine systematische Literaturrecherche nach Studien zur diagnostischen Güte durchgeführt worden.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit sollte das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft werden. Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollten nach Endpunkten geordnet beschrieben werden.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst werden.

Für jeden Endpunkt sollte eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen werden: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

4 Ergebnisse

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab 5 Publikationen zu 4 Studien, die die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten. Die letzte Suche fand am 14.02.2017 statt.

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und den weiteren Suchquellen wurden 25 zusätzliche relevante Dokumente zu 8 Studien identifiziert (von denen bereits 4 Studien über die Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken identifiziert wurden).

Es wurden 7 Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. Des Weiteren wurden 3 laufende Studien identifiziert.

Insgesamt wurden somit 8 randomisierte kontrollierte Studien (30 Dokumente) als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

Es wurden ausschließlich Studien in die Bewertung eingeschlossen, die die Kriterien für den Einschluss von Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn erfüllten. Es handelt sich bei den 8 Studien um placebokontrollierte randomisierte Studien, in denen Patientinnen und Patienten mit chronischer HCV-Infektion einer unmittelbar einsetzenden Behandlung mit einem DAA oder einem Placeboarm mit verzögert einsetzender Behandlung mit demselben DAA zugeteilt wurden. Bei 2 dieser Studien wurden die Patientinnen und Patienten des Placeboarms erst im Rahmen einer Extensionsstudie auf die aktive Behandlung umgestellt.

Keine der 8 eingeschlossenen Studien war für die Nutzenbewertung verwertbar, da der Zeitabstand zwischen früher und später Therapie in den eingeschlossenen Studien nur maximal 16 Wochen beträgt. Angesichts des langsamen Krankheitsfortschritts der HCV-Infektion lassen sich die Ergebnisse nicht auf eine Screeningsituation übertragen, in der eine deutlich größere Behandlungsvorverlagerung erreichbar sein dürfte. Auf Basis der eingeschlossenen Studien konnte daher kein Nutzen einer Therapievorverlagerung gezeigt werden.

Es wurden keine Studien identifiziert, die die Einschlusskriterien für vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette oder Therapiestudien mit Subgruppenanalysen zur Therapievorverlagerung erfüllen. Daher wurde keine Suche nach Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte durchgeführt.

Zusammenfassend lässt sich mangels aussagekräftiger Evidenz keine Aussage zum Nutzen oder Schaden eines Screenings auf Hepatitis C machen.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Auf Basis der Methodik des Berichts bleibt der Nutzen und Schaden eines Screenings auf Hepatitis C unklar: Es wurden weder vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette noch Therapiestudien mit Subgruppenanalysen zur Therapievorverlagerung identifiziert. Den Einschlusskriterien entsprechend wurden zwar 8 Therapiestudien identifiziert, in denen eine Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn erfolgte. Keine dieser Studien war jedoch für die Nutzenbewertung verwertbar, da der Zeitabstand zwischen früher und später Therapie in den eingeschlossenen Studien maximal 16 Wochen betrug. Ein solcher Zeitabstand entspricht nicht der Screeningsituation, weil das Screening eine Vorverlagerung von Diagnose und Behandlung der HCV-Infektion erreichen sollte, die angesichts des langsamen Krankheitsfortschritts der HCV-Infektion deutlich mehr als 16 Wochen beträgt.

Auch bei Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Studien lässt sich kein Nutzen einer Therapievorverlagerung zeigen.

Mangels Evidenz zum Nutzen und Schaden eines HCV-Screenings wird im Folgenden geprüft, welche Argumente in zentralen internationalen Leitlinien die Grundlage für Empfehlungen zum Hepatitis-C-Screening waren, und ob sich hieraus Erkenntnisse über den Nutzen und Schaden eines HCV-Screenings für die vorliegende Nutzenbewertung gewinnen lassen. Es wurden zu diesem Zweck aktuelle Leitlinien ausgewählt, die sich durch eine transparente Darstellung der berücksichtigten Argumente und Evidenz auszeichnen. Für jede Gruppe der diagnostischen Vierfeldertafel werden mit Blick auf die gesundheitsbezogenen Konsequenzen, soweit vorhanden, zunächst Argumente und Evidenz aus Leitlinien dargestellt und kommentiert. Es schließt sich jeweils eine eigene Einschätzung der gesundheitsbezogenen Konsequenzen jeder Gruppe an. Am Schluss dieses Abschnitts erfolgt eine Zusammenfassung der diskutierten Argumente, eine Darstellung der Abwägung von Argumenten für und gegen ein HCV-Screening in Leitlinien und eine eigene Abwägung im Lichte der beschriebenen Evidenz und Argumente.

In keiner der berücksichtigten Leitlinien lag den Empfehlungen für oder gegen ein Screening auf Hepatitis C Evidenz aus Interventionsstudien der Screeningkette oder Studien zum Vorteil einer Therapievorverlagerung zugrunde. Berücksichtigung fanden unter anderem Ergebnisse aus systematischen Übersichtsarbeiten zur diagnostischen Güte von Screeningtests, systematischen Übersichtsarbeiten zum Nutzen eines Screenings und moderner antiviraler Therapien, Studien zu Patientenpräferenzen, Modellierungsstudien sowie weiteren Studientypen. Grundlage der Empfehlungen in den Leitlinien war dabei vorrangig die Einschätzung des Nutzens und Schadens für die Teilnehmerinnen und Teilnehmer an einem Screening. Eine Auseinandersetzung mit dem Effekt eines Screenings auf Bevölkerungsebene in Form einer Verhinderung von Neuinfektionen erfolgt im Anschluss an die Darstellung von Argumenten zum Nutzen und Schaden eines Hepatitis C-Screenings für Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer.

Eine zusammenhängende Darstellung der herangezogenen Leitlinien und ein zusammenfassender Vergleich der Leitlinienempfehlungen, Argumente und Evidenzgrundlagen mit der vorliegenden Nutzenbewertung findet sich in Abschnitt A4.2.

5.1 Nutzen eines Screenings auf Hepatitis C für Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer: Argumente in internationalen Leitlinien

5.1.1 Diagnostische Güte von HCV-Screeningtests

In mehreren Leitlinien wird die diagnostische Güte von Screeningtests zur Bestimmung von HCV-Antikörpern als Argument für ein Screening auf Hepatitis C angeführt. In einer Übersichtsarbeit zum Screening auf Hepatitis C, die in einer aktuellen Leitlinie der Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC) zum Hepatitis-C-Screening [12] berücksichtigt wurde, wurden 26 Studien zur diagnostischen Güte von HCV-Antikörper- und HCV-Antigentests eingeschlossen [13]. Zu keiner Studie wurde die Sensitivität oder Spezifität angegeben. Nur bei 2 Studien war eine vollständige Vierfeldertafel zur diagnostischen Güte vorhanden: Auf Basis dieser 2 Studien ließen sich für die Sensitivität von HCV-Antikörper-Immunoassays der dritten Generation mit einer HCV-RNA-Bestimmung als Referenztest Werte zwischen 97 % und 98 % berechnen [13]. In einer Übersichtsarbeit zum Screening auf Hepatitis C [14], die in der aktuellen Leitlinie zum Hepatitis-C-Screening der US-amerikanischen U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) [15] berücksichtigt wurde, werden für die Sensitivität Werte zwischen 94 % und 100 % auf der Grundlage von 7 Studien angegeben. Auf Basis der beiden Studien aus der kanadischen Übersicht [13] mit einer vollständigen Vierfeldertafel ließen sich für die Spezifität Werte zwischen 27 % und 97 % berechnen, in der amerikanischen Übersicht [14] wurden für die Spezifität Werte zwischen 97 % und 100 % auf der Grundlage von 4 Studien angegeben. Auf Basis der genannten Werte ist daher zu erwarten, dass HCV-Antikörper-Tests durchaus eine hohe diagnostische Güte erreichen können, sie aber neben richtig-negativen und richtig-positiven auch zu falsch-negativen und falsch-positiven Befunden führen können. Im Folgenden wird zunächst auf die möglichen gesundheitsbezogenen Konsequenzen falsch-negativer und falsch-positiver Befunde sowie die Bedeutung eingegangen, die sie für die Einschätzung des Nutzens und Schadens eines Hepatitis-C-Screenings haben können. Anschließend werden in gleicher Weise richtig-negative und richtig-positive Befunde diskutiert.

5.1.2 Falsch-negative Befunde – gesundheitsbezogene Konsequenzen

Den Angaben der zuvor zitierten kanadischen und amerikanischen Übersichtsarbeiten [13,14] zur Sensitivität lässt sich entnehmen, dass bei einem Teil der getesteten HCV-Infizierten der Antikörper-Test einen falsch-negativen Befund liefern könnte. Bei negativen Befunden im Antikörper-Test erfolgt standardmäßig keine Bestimmung von HCV-RNA, sodass ein falsch-negativer-Befund zunächst unentdeckt bleibt [6]. In der Leitlinie der CTFPHC zum Hepatitis-C-Screening wird als Argument gegen ein Hepatitis-C-Screening die ungerechtfertigte Versicherung angeführt, die HCV-Infizierte mit falsch-negativem Befund erfahren könnten [12]. Hierzu ist jedoch anzumerken, dass ein Schaden, der durch eine verzögerte oder

ausbleibende Inanspruchnahme ärztlicher Versorgung bei Symptomen infolge eines falsch-negativen Testergebnisses entstehen könnte, als eher unwahrscheinlich anzusehen ist. Eine mögliche negative Konsequenz eines falsch-negativen Befundes ergibt sich durch die erhöhte Gefahr einer Übertragung der Infektion durch fortgesetztes oder verstärktes Risikoverhalten. Bei einem Screening in Risikogruppen ließe sich allerdings das Risiko einer erhöhten Übertragung infolge eines falsch-negativen Befundes durch ein wiederholtes Screening sowie durch eine Aufklärung der Getesteten über das eigene Ansteckungsrisiko begrenzen (während das Übertragungsrisiko in der Allgemeinbevölkerung ohnehin gering ist). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Schäden für Teilnehmerinnen und –teilnehmer eines HCV-Screenings infolge falsch-negativer Befunde in relevanter Größenordnung nicht vorhanden und Schäden auf Bevölkerungsebene vermeidbar sind.

5.1.3 Falsch-positive Befunde – gesundheitsbezogene Konsequenzen

Die zuvor zitierten kanadischen und amerikanischen Übersichtsarbeiten [13,14] zeigen auf, dass falsch-positive Befunde im Antikörper-Test möglich sind. In Bezug auf die gesamte Teststrategie ist jedoch davon auszugehen, dass keine falsch-positiven Befunde auftreten, da sich an einen positiven Antikörper-Test standardmäßig ein Nachweis der HCV-RNA anschließt, der als Referenzstandard für das Vorliegen einer aktiven Infektion gilt [6]. Als Argument gegen ein Hepatitis-C-Screening wird in der Leitlinie der CTFPHC angeführt, dass falsch-positive Befunde im Antikörper-Test zu einer unnötigen Beunruhigung oder Verängstigung der positiv getesteten Personen führen könnten [12]. Falls der Antikörper-Test und die RNA-Bestimmung jedoch anhand desselben Probenmaterials durchgeführt werden, wird die getestete Person durch einen falsch-positiven Antikörper-Test nicht unnötig beunruhigt. Zusammenfassend ist festzustellen, dass falsch-positive Befunde im Hinblick auf die Abwägung des Nutzens und Schadens eines HCV-Screenings unter der Annahme einer Antikörper- und RNA-Bestimmung am selben Probenmaterial zu vernachlässigen sind.

5.1.4 Richtig-negative Befunde – gesundheitsbezogene Konsequenzen

Richtig-negative Befunde sollten in einer HCV-Niedrigprävalenzpopulation mit Abstand am häufigsten vorkommen. Sie sind jedoch für die Abwägung des Nutzens und Schadens eines HCV-Screenings von geringer Bedeutung, da sich für die richtig-negativ Getesteten weder Vor- noch Nachteile ergeben können.

Bei allen Gruppen der diagnostischen Vierfeldertafel könnte sich darüber hinaus eine schädliche Wirkung in Form der möglichen psychologischen Konsequenzen ergeben, die die Durchführung des Tests an sich nach sich ziehen könnte (wie zum Beispiel eine Verunsicherung oder Besorgnis während des Wartens auf das Testresultat [15-17]). Da die schädliche Wirkung hier jedoch zeitlich begrenzt auftreten sollte, geht ein nur geringes Schadenspotenzial von diesem Aspekt aus.

5.1.5 Richtig-positive Befunde – gesundheitsbezogene Konsequenzen

Die Gruppe der richtig-positiven Befunde stellt innerhalb der diskutierten Gruppen die einzige dar, die von einem Screening profitieren könnte: Der Nutzen eines Screenings auf Hepatitis C soll erreicht werden durch die Einleitung einer Behandlung bei richtig-positiv Getesteten bevor sich bei ihnen Spätfolgen der Infektion (wie Symptome der HCV-Infektion, eine Leberzirrhose oder ein HCC) ereignen konnten.

In Bezug auf die Gruppe der richtig-positiven Befunde wird in mehreren Leitlinien [15,17] die Verfügbarkeit wirksamer Therapien der HCV-Infektion als Hauptargument für ein Screening auf Hepatitis C angeführt. Um die Wirksamkeit antiviraler Therapien als Argument für den Nutzen eines Screenings zu werten, muss unterstellt werden, dass ein relevanter Teil der richtig-positiv Getesteten mehr von einer frühen als von einer späten Therapie profitiert. Neben den HCV-Infizierten, die von einer frühen Behandlung mehr als von einer späten profitieren, da durch die frühe Erkennung und Behandlung Spätfolgen der Infektion verhindert oder bedeutsam verzögert werden, kann es jedoch auch solche geben, bei denen dies nicht der Fall ist:

- HCV-Infizierte, die weder von einer frühen noch von einer späten Erkennung und Behandlung profitieren (da sie z. B. trotz frühzeitiger Erkennung und Behandlung Spätfolgen entwickeln),
- HCV-Infizierte, die von einer späten Erkennung und Behandlung im gleichem Ausmaß wie von einer frühen Erkennung und Behandlung profitieren (da sich bei ihnen z. B. auch noch durch eine späte Erkennung und Behandlung Spätfolgen hätten verhindern lassen),
- HCV-Infizierte, die ohne Screening lebenslang nichts von ihrer Erkrankung erfahren hätten (Überdiagnosen und Übertherapie).

Unter den Spätfolgen der HCV-Infektion werden dabei patientenrelevante Aspekte der Morbidität (zum Beispiel Symptome der HCV-Infektion, eine Leberzirrhose oder ein HCC) verstanden. Im Folgenden soll auf alle 4 Gruppen von richtig-positiv Getesteten eingegangen werden.

5.1.5.1 HCV-Infizierte, die von einer frühen Erkennung und Behandlung mehr profitieren als von einer späten – gesundheitsbezogene Konsequenzen

HCV-Infizierte, die von einer frühen Erkennung und Behandlung mehr als von einer späten profitieren, erleiden Spätfolgen nicht oder zu einem wesentlich späteren Zeitpunkt als ohne frühe Erkennung und Behandlung der Infektion.

Die Personen dieser Gruppe sind zwar im Vergleich zu einer Situation ohne Screening potenziell über einen längeren Zeitraum ihres Lebens von schädlichen Wirkungen betroffen, die dauerhaft bestehen (zum Beispiel dauerhafte Einschränkungen infolge der Komplikationen einer Leberbiopsie, negative Effekte auf soziale Beziehungen, anhaltende Stigmatisierung). Über diese Schäden hinaus unterscheidet sich jedoch unter der Annahme,

dass bei früher Behandlung nicht mehr Nebenwirkungen auftreten als bei später Behandlung, das Ausmaß schädlicher Wirkungen in dieser Gruppe nicht von jenem, das sie in einer Situation ohne Screening erfahren würden: In einer Situation ohne Screening würde diese Gruppe ebenfalls (spät) identifiziert und behandelt werden.

Zusammenfassend übersteigt bei Personen, die von einer frühen Erkennung und Behandlung mehr als von einer späten profitieren, der Nutzen die schädlichen Wirkungen eines Screenings.

5.1.5.2 HCV-Infizierte, die weder von einer frühen noch von einer späten Erkennung und Behandlung profitieren – gesundheitsbezogene Konsequenzen

HCV-Infizierte, die trotz frühzeitiger Erkennung und Behandlung Spätfolgen entwickeln und diese auch nicht zu einem späteren Zeitpunkt als ohne frühe Erkennung und Behandlung ausbilden, profitieren nicht von einer frühen Erkennung und Behandlung der Infektion.

Da diese Gruppe von HCV-Infizierten über einen längeren Zeitraum mit dem Wissen um ihre eigene nicht erfolgreich behandelbare HCV-Infektion lebt als in einer Situation ohne Screening (und sich dies über längere Zeit potenziell negativ auf ihr Leben auswirken kann) und sie zudem von schädlichen Wirkungen betroffen sein kann, die dauerhaft bestehen (z. B. Komplikationen einer Leberbiopsie, negative Effekte auf soziale Beziehungen, anhaltende Stigmatisierung), ist in dieser Gruppe von einem Schaden eines Screenings auszugehen, dem kein Nutzen gegenübersteht.

5.1.5.3 HCV-Infizierte, die von einer späten Erkennung und Behandlung im gleichem Ausmaß wie von einer frühen Erkennung und Behandlung profitieren – gesundheitsbezogene Konsequenzen

Ein Teil der HCV-Infizierten profitiert von einer frühen Erkennung und Behandlung nicht mehr als von einer späten. Bei dieser Gruppe lassen sich auch noch durch eine späte Erkennung und Behandlung Spätfolgen verhindern oder in gleichem Ausmaß verzögern wie in einer Situation mit Screening.

Das Ausmaß an schädlichen Wirkungen eines Screenings und einer Therapie unterscheidet sich in dieser Gruppe grundsätzlich nicht von jenem, das sie in einer Situation ohne Screening erfahren würden. Eine Ausnahme betrifft, wie schon bei den zuletzt genannten Untergruppen richtig-positiver Befunde, das Risiko solcher schädlichen Wirkungen eines Screenings, die dauerhaft bestehen (z. B. Komplikationen einer Leberbiopsie, negative Effekte auf soziale Beziehungen, anhaltende Stigmatisierung).

Es ist zusammenfassend festzustellen, dass sich für HCV-Infizierte, bei denen sich auch noch durch eine späte Erkennung und Behandlung der Infektion Spätfolgen hätten verhindern oder in gleichem Ausmaß wie bei einer frühen Erkennung und Behandlung verzögern lassen, durch ein HCV-Screening weder ein Nutzen, noch ein nennenswerter Schaden im Vergleich zur Situation ohne Screening ergeben kann.

5.1.5.4 HCV-Infizierte, die ohne Screening lebenslang nichts von ihrer Erkrankung erfahren hätten (Überdiagnosen und Übertherapie) – gesundheitsbezogene Konsequenzen

Überdiagnosen sind solche Diagnosen einer HCV-Infektion, die ohne Teilnahme am Screening lebenslang nicht in merklichem Ausmaß symptomatisch geworden und somit weder diagnostiziert noch behandelt worden wären. Überdiagnostizierte Personen profitieren daher nicht von der Diagnose der Infektion. Es kann sich zum Beispiel um HCV-Infizierte mit langsamer Krankheitsprogression, mit einer Spontanremission oder um solche Personen handeln, die an einer anderen Ursache als der HCV-Infektion versterben, bevor ihre Infektion symptomatisch werden konnte.

In den Leitlinien der CTFPHC und der USPSTF wird die Möglichkeit von Überdiagnosen und den damit verbundenen Schäden als Argument gegen ein Screening angeführt [12,15]. Als Schäden kommen solche infolge der Durchführung des Screeningtests, der Nachuntersuchungen oder infolge der Therapienebenwirkungen infrage. In Bezug auf die Schäden durch die Anwendung eines Screeningtests wird in mehreren Leitlinien [15-17] auf Besorgnis während des Wartens auf das Testergebnis sowie Angst, negative Effekte auf soziale Beziehungen, Labeling, Stigmatisierung und Diskriminierung infolge eines positiven Testergebnisses hingewiesen. Schäden ergeben sich ebenfalls durch die ggf. invasive Anschlussdiagnostik: So wird in Leitlinien darauf hingewiesen, dass eine Leberbiopsie mit Blutungen, Infektionen, intestinalen Perforationen, Schmerzen und Todesfällen einhergehen kann [15,17]. In der USPSTF-Leitlinie wird dazu jedoch ausgeführt, dass die Durchführung von Leberbiopsien im Abnehmen begriffen sei angesichts der Verfügbarkeit und Testgüte nicht invasiver Tests zur Bewertung des Fibrosegrads [15]. Gemäß der aktuellen deutschen Hepatitis-C-Leitlinie hat nicht bei jeder chronischen HCV-Infektion notwendigerweise eine Leberbiopsie zu erfolgen, sie kann jedoch in bestimmten Konstellationen erforderlich sein [6]. Da gemäß dieser Leitlinie eine antivirale Therapie für alle Personen mit einer chronischen HCV-Infektion empfohlen wird [6], werden überdiagnostizierte Fälle behandelt, ohne dass sie einen Nutzen erfahren (Übertherapie). Infolge der Nebenwirkungen der Therapie kann sich hierdurch ein Schaden ergeben. Die USPSTF-Leitlinie konstatiert zwar (auf Basis einer systematischen Übersicht zum Nutzen einer Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin mit Boceprevir oder Telaprevir) eine hohe Rate von Nebenwirkungen bei DAA, sieht den Schaden, der von ihnen ausgeht, jedoch als gering an, da Nebenwirkungen auf den Anwendungszeitraum der Therapie beschränkt seien. Eine DAA-Therapie werde nur über einen begrenzten Zeitraum durchgeführt und schwere unerwünschte Ereignisse träten nur selten auf [15]. Das Argument, dass eine DAA-Therapie nur über einen begrenzten Zeitraum erfolgt und Nebenwirkungen auf den Anwendungszeitraum der Therapie beschränkt sind, wird als grundsätzlich auf aktuell verwendete DAA-Therapien übertragbar eingestuft.

Es ergibt sich für diese Gruppe insgesamt kein Nutzen, jedoch ein Schaden durch ein Screening, der bei Zutreffen der oben genannten Annahmen (Nebenwirkungen nur für Dauer der Therapie; seltene Durchführung von Leberbiopsien) von begrenztem Ausmaß ist.

5.1.5.5 Anteile der 4 Gruppen von richtig-positiv Getesteten

Ein Nutzen einer Therapievorverlagerung kann nur dann unterstellt werden, wenn es unter allen richtig-positiven Befunden einen relevanten Anteil von HCV-Infizierten gibt, bei denen sich durch eine frühzeitige Behandlung Spätfolgen hätten vermeiden lassen. Dies ist der Fall, wenn die folgenden Annahmen zutreffen:

- Der Anteil von HCV-Infizierten mit einer Überdiagnose an allen richtig-positiv Getesteten bleibt unterhalb einer relevanten Größe.
- Ein relevanter Anteil von HCV-Infizierten wird ohne Screening erst erkannt nachdem sich Spätfolgen entwickelt haben.
- Bei HCV-Infizierten lassen sich durch eine frühe Behandlung Spätfolgen der Infektion vermeiden oder bedeutsam verzögern.

Obwohl diese Annahmen als plausibel gelten dürfen, liegt zu keiner von ihnen aussagekräftige Studienevidenz vor.

Der Anteil von Überdiagnosen an allen richtig-positiven Befunden lässt sich mangels geeigneter Studien nicht abschätzen. Es ist jedoch bekannt, dass die Möglichkeit einer Spontanremission sowie die langsame Progression der Erkrankung und damit einhergehend die lange Zeitspanne, um die die Diagnose (einer HCV-Infektion) durch ein Screening vorverlegt werden kann (Lead-time), das Auftreten von Überdiagnosen begünstigen [18]. Eine langsame Krankheitsprogression erhöht das Risiko an einer nicht HCV-bezogenen Ursache zu sterben bevor die HCV-Infektion symptomatisch werden konnte. Mit dem Anteil der Fälle mit Spontanremission steigt zudem der Anteil der HCV-Infizierten, die an einer nicht HCV-bezogenen Ursache sterben und bei Entdeckung im Rahmen eines Screenings überdiagnostiziert worden wären. In einer Studie von Wiese et al. [19] wurde der natürliche Verlauf der chronischen HCV-Infektion über einen Zeitraum von 35 Jahren bei einer Population von Frauen untersucht, die im Rahmen einer Anti-D-Immunprophylaxe mit HCV infiziert worden sind. Die Nachbeobachtung war unvollständig, allerdings lag der Anteil von denjenigen initial HCV-infizierten Frauen, die 35 Jahre nachbeobachtet wurden und eine Spontanremission zeigten, bei 24%. Von den nachbeobachteten HCV-Infizierten, die keine Spontanremission zeigten und unbehandelt blieben, war es ein Anteil von ca. 75 %, der nach 35 Jahren noch lebte und keine Fibrose, Zirrhose oder ein HCC entwickelte [19]. Obwohl die Autorinnen und Autoren einschränkend darauf hinweisen, dass eine nicht lineare Krankheitsprogression möglich und bei weiterer Nachbeobachtung ein Ansteigen der Rate von Folgekomplikationen erwartbar ist, zeigen die Ergebnisse dieser Studie auf, dass ein hoher Anteil von Überdiagnosen im HCV-Screening auftreten könnte. Der Anteil von Überdiagnosen an allen richtig-positiven Befunden ist unabhängig von der HCV-Prävalenz in der Screeningpopulation, sodass Überdiagnosen sowohl bei einem Screening in der Allgemeinbevölkerung als auch in Risikogruppen einen vergleichbar großen Anteil einnehmen könnten (in keiner der betrachteten Leitlinien findet sich Evidenz für ein

unterschiedlich hohes Risiko für Überdiagnosen in der Allgemeinbevölkerung oder in Risikogruppen).

Innerhalb der nicht überdiagnostizierten richtig-positiv Getesteten hängt der Anteil von HCV-Infizierten, die von einer frühen Behandlung mehr als von einer späten profitieren, davon ab, wie viele HCV-Infizierte ohne Screening rechtzeitig erkannt werden (das heißt bevor sich Spätfolgen entwickelt haben) und bei wie vielen von ihnen eine frühe Behandlung zur Vermeidung oder Verzögerung von Spätfolgen führt. Zur Stützung dieser Annahmen liegen keine geeigneten Daten vor. Auch aus Studien zur Wirksamkeit von DAAs lassen sich keine verlässlichen Aussagen hierüber ableiten. Dies unterstreicht ein Hinweis in der aktuellen Leitlinie der CTFPHC: Dort wird in Bezug auf diese Studien kritisch kommentiert, dass die Studienpopulationen nicht über ein Screening erkannt worden seien und die Ergebnisse dieser Studien daher nicht ohne Weiteres auf eine Population von im Screening erkannten HCV-Infizierten übertragen werden könnten [12].

Aufgrund fehlender Evidenz für Aussagen über den Anteil derjenigen HCV-Infizierten an allen richtig-positiv Getesteten, die von einer frühen Behandlung mehr als von einer späten profitieren, werden in der CTFPHC-Leitlinie Ergebnisse einer Modellierungsstudie zu den Auswirkungen eines einmaligen HCV-Screenings in verschiedenen Bevölkerungsgruppen zitiert [22]. Kritisch angemerkt wird unter anderem, dass Schäden durch Überdiagnosen und Übertherapien nicht im Modell berücksichtigt wurden. Während die Modellierung auf der einen Seite aufzeigt, in welchem Umfang eine Verhinderung von Zirrhosen, HCCs und HCC-bedingten Todesfällen durch verschiedene Screeningstrategien hypothetisch möglich ist, muss die Modellrechnung vor dem Hintergrund der problematischen Annahmen kritisch gesehen werden. Der Nutzen eines HCV-Screenings lässt sich auf Basis der genannten Modellierungsstudie nicht zuverlässig einschätzen, da der Anteil richtig-positiv Getesteter, die von einer frühen Therapie mehr als von einer späten profitieren, auf unsicheren Annahmen beruht und Überdiagnosen nicht berücksichtigt werden.

5.1.6 Weitere Argumente zum HCV-Screening

Neben den hohen Kosten, die die Einführung eines HCV-Screenings durch die Erhöhung der Anzahl von diagnostizierten behandlungsbedürftigen Personen mit einer chronischen HCV-Infektion verursachen könnte, wird in der CTFPHC-Leitlinie ein weiteres Argument gegen ein HCV-Screening erwähnt [12]: Aufgrund der in Kanada zur Zeit der Leitlinienerstellung vorherrschenden Beschränkungen des Zugangs zur antiviralen Therapie mit DAA (Kostenübernahme für eine Therapie erst ab höheren Fibrosestadien) könnte ein Screening zur Erhöhung gesellschaftlicher Ungerechtigkeit beitragen, insofern über ein Screening entdeckte Personen mit HCV-Infektion sich vermutlich in frühen Krankheitsstadien befinden und daher keine Kostenübernahme erwarten dürfen. Dieses Argument lässt sich gegenwärtig jedoch nicht auf Deutschland übertragen, da keine vergleichbaren Beschränkungen der Indikation zur Therapie mit DAA existieren.

Es ist davon auszugehen, dass in einigen Risikogruppen ein opportunistisches HCV-Screening erfolgt. Ein entsprechend kleinerer Anteil der jeweiligen Risikogruppe würde die Vor- und Nachteile eines systematischen Screenings erfahren können.

5.1.7 Resümee der Diskussion gesundheitsbezogener Konsequenzen eines HCV-Screenings

Es wurde festgestellt, dass sich die Schäden einer Fehlklassifikation durch einen Screeningtest (falsch-negative und falsch-positive Befunde) ebenso wie die Schäden bei richtig-negativen Befunden auf die möglichen psychologischen Konsequenzen beschränken, die die Durchführung der Diagnostik an sich nach sich ziehen könnte (wie zum Beispiel eine Verunsicherung während des Wartens auf das Testresultat) und damit insgesamt als eher gering einzuschätzen sind. Falsch-positive Befunde sind zudem in Bezug auf die gesamte Teststrategie nicht zu erwarten, da auf einen positiven Antikörper-Test standardmäßig eine RNA-Bestimmung folgt. Bei einem Screening der Allgemeinbevölkerung würden diese Gruppen (falsch-negative, falsch-positive und richtig-negative Befunde) angesichts der geringen HCV-Prävalenz in der deutschen Gesamtbevölkerung [4] mit mindestens 99,8 % der Befunde gleichwohl den größten Teil aller Gescreenten ausmachen.

Einen Nutzen durch ein HCV-Screening können nur richtig-positiv Getestete erfahren. In dieser Gruppe kann durch ein Screening auch ein Schaden entstehen, denn innerhalb der richtig-positiv Getesteten sind dabei verschiedene Gruppen von HCV-Infizierten zu unterscheiden:

HCV-Infizierte, bei denen sich auch noch durch eine späte Erkennung und Behandlung Spätfolgen hätten verhindern lassen, erfahren durch ein Screening weder einen Nutzen noch einen Schaden in relevanter Größenordnung. Jene richtig-positiv Getesteten, die kein SVR erfahren und trotz frühzeitiger Erkennung und Behandlung Spätfolgen entwickeln, erfahren einen Schaden, insofern sie über einen längeren Zeitraum als in einer Nichtscreeningsituation von ihrer Infektion wissen und sich dies über längere Zeit potenziell negativ auf ihr Leben auswirken kann (etwa in Form von Angst, Stigmatisierung, Diskriminierung oder negativen Auswirkungen auf soziale Beziehungen). Der Anteil dieser beiden Gruppen an allen richtig-positiv Getesteten ist unklar.

Überdiagnostizierte Fälle profitieren nicht von der Diagnose der Infektion, sie erfahren jedoch einen Schaden durch ein Screening: Sie wären in einer Situation ohne Screening weder entdeckt noch behandelt worden, sodass sie die schädlichen Wirkungen eines Screenings (insbesondere Leberbiopsien) und einer Behandlung (Nebenwirkungen antiviraler Therapien) nicht erfahren hätten. Unter der Annahme, dass die Nebenwirkungen auf die Dauer der Therapie begrenzt sind, Leberbiopsien selten durchgeführt werden und Schäden infolge von Leberbiopsien selten auftreten, geht nur ein begrenztes Schadenspotenzial von Überdiagnosen aus. Aufgrund der langsamen Krankheitsprogression der HCV-Infektion ist zu vermuten, dass der Anteil von Überdiagnosen an allen richtig-positiv Getesteten potenziell hoch ist.

Einen Nutzen erfahren nur jene HCV-Infizierten, bei denen sich nur durch frühe Erkennung und Behandlung der Infektion Spätfolgen verhindern oder verzögern lassen. Der Anteil dieser Gruppe an allen richtig-positiven Befunden ist aufgrund fehlender Evidenz nicht abschätzbar.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die wesentlichen Aussagen zu den gesundheitsbezogenen Konsequenzen aller Gruppen der Vierfeldertafel zur diagnostischen Güte inklusive aller Untergruppen richtig-positiver Befunde.

Tabelle 1: Übersicht über potenzielle gesundheitsbezogene Konsequenzen für alle Gruppen der Vierfeldertafel zur diagnostischen Güte

Patientengruppe		Erwarteter Anteil an Screeningpopulation	Nutzen eines Screenings	Schaden eines Screenings
falsch-negative Befunde		falsch-negative Befunde in Bezug auf die gesamte Teststrategie erwartbar, da auf negative Befunde im Antikörpertest keine RNA-Bestimmung erfolgt und ein falsch-negativer-Befund daher zunächst unentdeckt bleibt	kein Nutzen möglich	kein Schaden in relevanter Größenordnung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ möglicherweise verzögerte oder ausbleibende Inanspruchnahme ärztlicher Versorgung bei Symptomen ▪ psychologische Konsequenzen der Testdurchführung (z. B. Verunsicherung während des Wartens auf das Testresultat)
falsch-positive Befunde		falsch-positive Befunde im Antikörpertest erwartbar; keine falsch-positiven Befunde in Bezug auf die gesamte Teststrategie, da auf positive Befunde im Antikörpertest eine RNA-Bestimmung erfolgt		kein Schaden in relevanter Größenordnung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei einem Antikörper- und Genomnachweis am selben Probenmaterial keine unnötige Beunruhigung der getesteten Person ▪ psychologische Konsequenzen der Testdurchführung (z. B. Verunsicherung während des Wartens auf das Testresultat)
richtig-negative Befunde		in Population mit niedriger HCV-Prävalenz die größte Gruppe innerhalb der Getesteten		kein Schaden in relevanter Größenordnung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ psychologische Konsequenzen der Testdurchführung (z. B. Verunsicherung während des Wartens auf das Testresultat)
richtig-positive Befunde	HCV-Infizierte, die von einer frühen Behandlung mehr als von einer späten profitieren	Anteil unklar	Vermeidung oder bedeutsame Verzögerung von Spätfolgen einer chronischen HCV-Infektion wie Leberzirrhose und HCC	kein Schaden in relevanter Größenordnung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Risiko bleibende schädliche Wirkungen eines Screenings (z. B. Komplikationen einer Leberbiopsie) früher im Leben zu erfahren
	HCV-Infizierte, die weder von einer frühen noch von einer späten Erkennung und Behandlung profitieren	Anteil unklar	kein Nutzen möglich	Schaden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ längere Zeit im Leben mit der Diagnose einer HCV-Infektion gegenüber einer Situation ohne Screening ▪ Risiko bleibende schädliche Wirkungen eines Screenings (z. B. Komplikationen einer Leberbiopsie) früher im Leben zu erfahren

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Übersicht über potenzielle gesundheitsbezogene Konsequenzen für alle Gruppen der Vierfeldertafel (Fortsetzung)

Patientengruppe		Erwarteter Anteil an Screeningpopulation	Nutzen eines Screenings	Schaden eines Screenings
richtig-positive Befunde	HCV-Infizierte, die von einer späten Erkennung und Behandlung im gleichem Ausmaß wie von einer frühen Erkennung und Behandlung profitieren	Anteil unklar	kein Nutzen möglich	kein Schaden in relevanter Größenordnung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Risiko bleibende schädliche Wirkungen eines Screenings (z. B. Komplikationen einer Leberbiopsie) früher im Leben zu erfahren
	Personen mit einer Überdiagnose	Anteil unklar (potenziell hoch)		Schaden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ zusätzliche schädliche Wirkungen gegenüber einer Situation ohne Screening in Form von Komplikationen einer Leberbiopsie, Nebenwirkungen der Behandlung, psychologischen Konsequenzen der Testdurchführung (z. B. Verunsicherung während des Wartens auf das Testresultat), Angst, Labeling, Diskriminierung, Stigmatisierung, negativen Effekte auf soziale Beziehungen
HCV: Hepatitis-C-Virus; RNA: Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)				

Die vorgestellten Argumente wurden in großen Teilen aktuellen Leitlinien zum HCV-Screening entnommen. In diesen Leitlinien wurden diese Argumente jedoch auf unterschiedliche Weise bewertet und in Empfehlungen überführt, sodass sich sowohl Übereinstimmungen als auch Abweichungen gegenüber der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben:

Die Empfehlungen der Leitlinie der CTFPHC (Empfehlung gegen ein Screening auf Hepatitis C in der erwachsenen Bevölkerung ohne erhöhtes Risiko) stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung. Sowohl in der Leitlinie der CTFPHC als auch in der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Nutzen eines Screenings mangels Evidenz als unklar bewertet.

Die Empfehlungen der Leitlinie der USPSTF [15] (Empfehlung für ein Screening auf Hepatitis C in Risikogruppen und bei Erwachsenen, die zwischen 1945 und 1965 geboren sind) widersprechen den Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung. In der Abwägung von Nutzen und Schaden wird ein Netto-Nutzen eines Screenings auf Hepatitis C postuliert: Aus den in Therapiestudien beobachteten Behandlungseffekten antiviraler Therapien wird abgeleitet, dass im Screening erkannte HCV-Infizierte einen Nutzen aus einer frühen Behandlung erfahren würden. Zugleich werden die Schäden durch den Screeningtest, die Anschlussdiagnostik und die Behandlung als gering angesehen. Personen mit einer Überdiagnose würden demnach einen nur geringen Schaden erfahren. Die Größe des Nutzens eines Screenings in Form vermiedener Spätfolgen, die bei unerkannter Infektion in einer Situation ohne Screening entstehen würden, werden in der Leitlinie daher als größer bewertet als die Schwere des Schadens bei Personen mit einer Überdiagnose. Den Empfehlungen liegt keine Evidenz zugrunde, die sich auf den Nutzen oder Schaden eines HCV-Screenings speziell in der Allgemeinbevölkerung oder in Risikogruppen bezieht. Es wurde ein vergleichbarer Nutzen eines HCV-Screenings in der ausgewählten Geburtskohorte und in Risikogruppen unterstellt. Die Auswahl der Geburtskohorte orientierte sich daran, dass ein hoher Anteil aller HCV-Infektionen in den USA auf die zwischen 1945 und 1965 geborenen Erwachsenen entfällt.

Die Abweichungen zwischen den Leitlinien-Empfehlungen der USPSTF und den Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung gehen auf eine unterschiedliche Bewertung der zuvor genannten Aspekte zurück: Der Nutzen einer frühen Behandlung, der in der Leitlinie aus Studien zum Nutzen antiviraler Therapien abgeleitet wird, kann nur anhand von Studien mit einem Vergleich von früher und später Therapie festgestellt werden [23]. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden, ebenso wie in den Leitlinien zugrunde liegenden Übersichtsarbeiten, keine Studien identifiziert, die dazu geeignet sind, Aussagen über den Nutzen einer Therapievorverlagerung zu machen.

Die Unterstellung eines Nutzens, die den Empfehlungen der USPSTF-Leitlinie für ein HCV-Screening in Risikogruppen und Geburtskohorten zugrunde liegt, ist nur nachvollziehbar, sofern die folgenden Annahmen getroffen werden:

- Screeningtests zur Bestimmung von HCV-Antikörpern weisen eine hinreichende diagnostische Güte auf.
- Die Schäden bei falsch-negativen, falsch-positiven und richtig-negativen Befunden infolge eines HCV-Screenings sind vernachlässigbar gering.
- HCV-Infizierte werden ohne Screening in der Regel erst erkannt nachdem sich Spätfolgen entwickelt haben.
- Eine frühe antivirale Behandlung führt zu einer Verhinderung oder Verzögerung von Spätfolgen.
- Schäden durch Überdiagnosen ergeben sich hauptsächlich durch Nebenwirkungen der Therapie und Komplikationen nach Leberbiopsien; das Schadenspotenzial bei Überdiagnosen ist gering, da die Nebenwirkungen auf die Dauer der Therapie begrenzt sind und Leberbiopsien selten durchgeführt werden und Schäden infolge von Leberbiopsien selten auftreten.

Die genannten Annahmen erscheinen insgesamt plausibel. Jedoch ist mangels aussagekräftiger Evidenz das Nutzen-Schaden-Verhältnis bei einem HCV-Screening unklar.

5.2 Nutzen eines HCV-Screenings auf Bevölkerungsebene durch Verhinderung von Neuinfektionen

5.2.1 Argumente und Evidenz zum Nutzen eines HCV-Screenings auf Bevölkerungsebene

Es ist festzuhalten, dass aus einem HCV-Screening unabhängig von einem Nutzen für Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer ein Nutzen auf Bevölkerungsebene hervorgehen könnte: Eine durch das Screening gestiegene Anzahl erfolgreich behandelter HCV-Infizierter und damit reduzierte Anzahl infektiöser Personen könnte zu einer geringeren Neuinfektionsrate beitragen. Dort, wo Risikoverhalten an der Übertragung der Infektion beteiligt ist, könnte ein Screening zudem die Prävalenz von Risikoverhalten und damit einhergehend die Rate an Neuinfektionen reduzieren, indem (zum Beispiel durch eine Beratung positiv Getesteter) das Übertragungsrisiko bei Therapierefraktären oder das Reinfektionsrisiko bei erfolgreich Therapierten gesenkt wird.

In den Leitlinien der CTFPHC und der USPSTF wurde das Potenzial eines HCV-Screenings für eine Reduktion der Transmission der HCV-Infektion als Argument für ein Screening angeführt, es konnten zu diesem Aspekt jedoch keine Studien eingeschlossen werden [12,15]. Eine alternative Möglichkeit, zu Aussagen über den potenziellen Einfluss eines HCV-Screenings auf Neuinfektionen zu gelangen, sind infektionsepidemiologische Modellierungsstudien. In einem Review der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), das den Empfehlungen der CTFPHC-Leitlinie zugrunde lag, wurde unter anderem nach solchen Studien („disease-progression modelling studies“) gesucht, es konnten jedoch keine Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprachen [13].

Ein HCV-Screening als Strategie zur Verhinderung von Neuinfektionen könnte insbesondere in Bevölkerungsgruppen relevant sein, die in Deutschland gegenwärtig für das Auftreten von Neuinfektionen von Bedeutung sind. Bei den gemäß Infektionsschutzgesetz für das Jahr 2016 gemeldeten Hepatitis-C-Erstdiagnosen wurde bezogen auf die Fälle mit bekanntem Übertragungsweg (24 % aller Hepatitis-C-Erstdiagnosen) als wahrscheinlichster Übertragungsweg mit 79,7 % am häufigsten injizierender Drogengebrauch genannt [5]. Andere Übertragungswege wurden auch angegeben (so zum Beispiel der Erhalt von Blutprodukten vor Einführung der HCV-Testung oder sexuelle Kontakte zwischen Männern), jedoch im Vergleich zum injizierenden Drogenkonsum weitaus seltener (jeweils < 9 % aller gemeldeten Hepatitis-C-Erstdiagnosen mit bekanntem Übertragungsweg) [5]. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass Personen mit injizierendem Drogengebrauch zu den Bevölkerungsgruppen gehören, die für das Übertragungsgeschehen bei Hepatitis C in Deutschland von besonders hoher Bedeutung sind. Die HCV-Antikörperprävalenz liegt bei Personen mit injizierendem Drogengebrauch einer aktuellen Erhebung für Deutschland zufolge bei 63 %, die HCV-RNA-Prävalenz bei 44 % [24].

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden keine Studien identifiziert, die eine Aussage über den Effekt eines Screenings auf die Transmission von HCV-Infektionen erlauben. Es gibt in der Forschungsliteratur Versuche, den Einfluss eines HCV-Screenings oder anderer Maßnahmen auf die Rate von Neuinfektionen und die zukünftige HCV-Prävalenz zu modellieren. Bezogen auf die Gruppe der Personen mit injizierendem Drogengebrauch ist beispielhaft auf aktuelle Modellierungsstudien hinzuweisen, deren Ergebnisse nahelegen, dass durch die Einführung eines HCV-Screenings und / oder eine Ausweitung der Behandlung mit DAAs (und zum Teil in Kombination mit weiteren Präventionsmaßnahmen) eine Senkung der HCV-Inzidenz und -Prävalenz erreicht werden kann [11,25-28]. In welchem Maße und unter welchen Umständen dies möglich erscheint, unterscheidet sich jedoch zwischen den Modellierungsstudien. So unterscheiden sich die Studien nicht nur hinsichtlich der Modellstruktur, der Modellannahmen und der untersuchten Zeiträume (die in den erwähnten Studien [11,25-28] zwischen 10 und 25 Jahren betragen), sondern auch hinsichtlich der ermittelten Effekte und modellierten Interventionen: Während in einer Modellierungsstudie untersucht wurde, unter welchen Voraussetzungen eine Senkung der HCV-Prävalenz über den betrachteten Modellzeitraum um mindestens 90 % möglich ist [11], wurden in anderen Studien weitaus geringere Prävalenzreduktionen betrachtet. Modelliert wurde in den Studien der Einfluss einer Erhöhung der Behandlungsraten [27], einer gleichzeitigen Ausweitung eines HCV-Screenings [11] oder weiterer Bedingungen [25] oder Präventionsmaßnahmen [26,28].

Das Potenzial alternativer Präventionsmaßnahmen bei Personen mit injizierendem Drogengebrauch für eine Reduktion der HCV-Prävalenz wurde in einer britischen Modellierungsstudie untersucht [26]. Eine Senkung der HCV-Prävalenz lässt sich in dem Modell durch eine Steigerung der Behandlungsraten (DAA-Behandlung), durch Opioid-Substitutionstherapie und Nadel- und Spritzenaustauschprogramme oder eine Kombination aus

allen Maßnahmen erreichen. Während sich gemäß Modell ausgeprägte Prävalenzreduktionen ohne eine DAA-Behandlung der intravenös Drogenkonsumierenden nur bei immenser Erhöhung der Teilnahmeraten bezüglich einer Opioid-Substitutionstherapie und Nadel- und Spritzenaustauschprogrammen erreichen ließen, seien geringere Prävalenzreduktionen gleichwohl durch eine niedrigere Erhöhung der Teilnahmeraten realisierbar. In welcher Größenordnung sich eine Reduktion der HCV-Inzidenz und -Prävalenz durch ein Screening erzielen ließe und in welchem Verhältnis eine durch ein Screening bedingte Reduktion zu einer Reduktion durch alternative Präventionsmöglichkeiten steht, ist jedoch unklar. Ob im Rahmen einer Modellierung die Ausweitung der Behandlung mit DAA oder Opioid-Substitutionstherapien und Nadel- und Spritzenaustauschprogramme mehr zu einer Prävalenzreduktion beitragen, hängt stark davon ab, welche Dauer des injizierenden Drogengebrauchs in der Population angenommen wird [29].

Insgesamt hängen die in den Modellen erzielten Inzidenz- und Prävalenzreduktionen von der jeweiligen Modellstruktur und den jeweiligen Modellannahmen ab (zum Beispiel bezüglich der Therapieerfolgsraten, des Übertragungs- oder des Reinfektionsrisikos). So zeigen Sensitivitätsanalysen bezüglich der Modellparameter in der kanadischen Modellierungsstudie Cousien et al. [25] auf, dass der größte Einfluss auf die HCV-Inzidenz von der Behandlungsrate, der mittleren Zeit bis zur Beendigung des intravenösen Drogenkonsums und der Übertragungswahrscheinlichkeit ausgeht. Die angeführten Modellierungen wurden nicht für den deutschen Versorgungskontext entwickelt, sodass die zugrunde gelegten Annahmen nicht unbedingt auf Deutschland anwendbar und die Ergebnisse nur von begrenzter Aussagekraft sind.

5.2.2 Resümee der Diskussion von Argumenten zum bevölkerungsbezogenen Nutzen eines HCV-Screenings

Vom Nutzen für Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer unabhängig zu bewerten ist der Nutzen eines HCV-Screenings auf Bevölkerungsebene, der sich durch eine Verhinderung von Neuinfektionen infolge der Erkennung und Behandlung von HCV-Infizierten ergibt. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden keine Studien identifiziert, die zu diesem Aspekt eine Aussage erlauben.

Aus den Angaben zum wahrscheinlichsten Übertragungsweg bei in Deutschland gemeldeten Hepatitis-C-Erstdiagnosen aus dem Jahr 2016 [5] lässt sich ableiten, dass die größten Möglichkeiten für die Senkung der Neuinfektionsrate vermutlich von einem Risikogruppen-Screening (und nicht von einem Screening in der Allgemeinbevölkerung) ausgehen, insofern sich HCV-Neuinfektionen in Deutschland auf Risikogruppen wie Personen mit injizierendem Drogengebrauch zu konzentrieren scheinen.

In Modellierungsstudien zur Übertragung der HCV-Infektion bei Personen mit injizierendem Drogengebrauch wurden Szenarien entworfen, in denen sich eine Reduktion der Inzidenz und Prävalenz von HCV-Infektionen infolge gesteigerter Behandlungsraten beziehungsweise infolge eines verstärkten Screenings bei intravenös Drogenkonsumierenden zeigen ließ. Es

bleibt jedoch die Frage offen, inwieweit die Ergebnisse dieser Studien auf Deutschland anwendbar sind und in welcher Größenordnung sich durch ein HCV-Screening bei Personen mit injizierendem Drogengebrauch (beziehungsweise bei Risikogruppen im Allgemeinen) eine Reduktion der HCV-Inzidenz und -Prävalenz erreichen lässt. Zudem bleibt unklar, welche Bedeutung alternativen Maßnahmen (wie Opioid-Substitutionstherapien und Nadel- und Spritzenaustauschprogrammen bei intravenös Drogenkonsumierenden) zukommt. Auch wenn Modellierungsstudien nahelegen, dass ein HCV-Screening mit einer Reduktion der Inzidenz von HCV-Infektionen einhergeht, können Hindernisse wie eine mangelnde Erreichbarkeit oder Teilnahmebereitschaft von Risikogruppen oder das Reinfektionsrisiko nach erfolgreicher Behandlung das Ausmaß der erreichbaren Inzidenzreduktion potenziell erheblich einschränken. Obwohl eine antivirale Behandlung bei intravenösem Drogenkonsum nicht als kontraindiziert gilt, gilt die Therapieindikation bei Personen mit injizierendem Drogengebrauch, die sich nicht in Substitutionsbehandlung befinden, nur eingeschränkt (laut Leitlinie Behandlung nur in Einzelfällen) [6]. Damit kann das Infektionsrisiko bei intravenös Drogenkonsumierenden durch ein HCV-Screening nur dadurch verringert werden, dass ein positiver Testbefund die Bereitschaft zur Teilnahme an einer Substitutionsbehandlung erhöht oder eine erfolgreiche Behandlung bei einem Rückfall in den Drogenkonsum die Ansteckung anderer verhindert.

5.3 Konzept für eine Studie zur Screeningkette bei intravenös Drogenkonsumierenden

In der systematischen Übersicht zum Screening auf Hepatitis C der USPSTF wurden zwei Studien identifiziert, in denen ein HCV-Screening mit keinem Screening verglichen wurde [30]. Beide Studien wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht eingeschlossen: Eine nicht randomisierte kontrollierte Studie wurde ausgeschlossen, da keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben wurden [31]. Eine weitere Studie (Cullen et al. [32]) wurde ausgeschlossen, da es sich bei der Prüfintervention um eine Kombination aus einem HCV-Screening und weiteren Interventionselementen handelte (unter anderem Screening auf andere durch Blut übertragene Virusinfektionen und Durchführung von Impfungen gegen Hepatitis A und B) und daher keine isolierte Bewertung des HCV-Screenings möglich war. Die zuletzt genannte Studie Cullen et al. [32] war eine clusterrandomisierte Interventionsstudie der Screeningkette, die eine komplexe Intervention zur Implementierung einer Leitlinie zum Hepatitis C-Management mit der üblichen medizinischen Versorgung in Allgemeinarztpraxen verglich. Die Studienpopulation bildeten Personen mit gegenwärtigem oder früherem intravenösen Drogenkonsum, die Allgemeinarztpraxen für eine Substitutionsbehandlung aufsuchten. Eine Studie zur Screeningkette, die geeignet wäre den Nutzen eines HCV-Screenings bei intravenös Drogenkonsumierenden in Deutschland zu untersuchen, könnte sich grundsätzlich am Design der Studie Cullen et al. orientieren, müsste jedoch in mehreren methodischen Aspekten von dieser Studie abweichen. Ausgehend von dem Beispiel der Studie Cullen et al. werden im Folgenden Eckpunkte einer Studie zur Screeningkette in der Population der Personen mit injizierendem Drogengebrauch beschrieben.

Grundsätzlich stellt eine clusterrandomisierte Interventionsstudie der Screeningkette einen geeigneten Studientyp zur Untersuchung der Fragestellung dar. Eine randomisierte Zuteilung von Individuen verbietet sich, da Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer aus Interventions- und Kontrollgruppe Mitglieder derselben sozialen Netzwerke bzw. lokalen Drogenszenen sein und sich auf diese Weise gegenseitig beeinflussen können. So könnten Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Kontrollbedingung durch einen Austausch mit Teilnehmerinnen und Teilnehmern der Interventionsbedingung dazu animiert werden einen HCV-Test außerhalb der Studie anzufragen. Zudem würden Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Kontrollbedingung vom HCV-Screening bei anderen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern dadurch potenziell profitieren, dass sie einem verringerten Infektionsrisiko ausgesetzt sind. In der Studie Cullen et al. [32] wurden Allgemeinarztpraxen auf die Vergleichsgruppen randomisiert. Eine Randomisierung auf der Ebene von Arztpraxen ist jedoch ebenfalls problematisch, insofern ohne ausreichende räumliche Distanz der Substitutionspraxen zueinander die gleichen gegenseitigen Beeinflussungen zu befürchten sind wie im Falle einer Randomisierung von Individuen: Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eines Clusters, das der Kontrollbedingung zugeordnet wurde, könnten vom HCV-Screening in einem räumlich benachbarten Cluster, das der Interventionsbedingung zugeordnet wurde, durch ein verringertes Infektions- und Reinfektionsrisiko profitieren. Gleichzeitig können sich Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die einem Screening zugeteilt wurden, bedingt durch die räumliche Nähe eines Clusters ohne Screening mit größerer Wahrscheinlichkeit erneut infizieren. Es ist daher eine Randomisierung auf der Ebene von Städten bzw. Gemeinden zu empfehlen. Die Auswertung der Studienergebnisse sollte unter Verwendung geeigneter statistischer Methoden für clusterrandomisierte Studien erfolgen.

Die Population der Personen mit injizierendem Drogengebrauch ist für die Untersuchung des Nutzens eines HCV-Screenings besonders geeignet, da sie für das Auftreten von Neuinfektionen in Deutschland gegenwärtig von großer Bedeutung ist [5] und sie eine hohe HCV-RNA-Prävalenz aufweist [24]. Bei Cullen et al. bildeten intravenös Drogenkonsumierende in Substitutionspraxen die Studienpopulation [32]. Eine Einschränkung der Studienpopulation auf intravenös Drogenkonsumierende, die sich in Substitutionsbehandlung befinden oder eine solche anstreben, wäre mit mehreren Vorteilen, aber auch gewichtigen Nachteilen verbunden. Vorteile wären eine erleichterte Rekrutierung von Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern, die einfache Integration eines systematischen HCV-Screenings in routinemäßig durchgeführte Laboruntersuchungen im Rahmen der Substitutionsbehandlung, die Einbindung richtig-positiv Getesteter in ein medizinisches Setting mit der Verfügbarkeit weiterführender Diagnostik und Behandlung, eine möglicherweise höhere Compliance mit einer antiviralen Behandlung sowie die Tatsache, dass HCV-Infizierte in Substitutionsbehandlung die Voraussetzungen für eine antivirale Therapie erfüllen [6]. Folgende Nachteile einer Beschränkung auf Substitutionspatientinnen und -patienten sind zu nennen: Zu einer Reduktion von Neu- und Reinfektionen könnte ein HCV-Screening in dieser Studienpopulation nur beitragen durch eine Verringerung des

Rückfallrisikos nach Mitteilung einer HCV-Diagnose und / oder durch eine Verringerung des Risikos bei einem Rückfall in den Drogenkonsum nach erfolgreicher Behandlung andere anzustecken. Ein Effekt eines HCV-Screenings, der sich durch eine Erhöhung der Bereitschaft zur Teilnahme an einer Substitutionsbehandlung ergeben könnte, kann in dieser Studienpopulation dagegen nicht erfasst werden. Der Effekt wäre zudem nicht ohne Weiteres auf die Population aller intravenös Drogenkonsumierenden übertragbar. Schließlich ist davon auszugehen, dass im Rahmen einer Substitutionsbehandlung häufig bereits (opportunistisch) auf HCV gescreent wird. Dieser Umstand begrenzt den Nutzen, den ein systematisches HCV-Screening zusätzlich zum opportunistisch stattfindenden Screening entfalten kann. Darüber hinaus macht ein opportunistisches HCV-Screening es unwahrscheinlich, dass in der Kontrollgruppe HCV-Testungen nicht durchgeführt oder die Ergebnisse dieser Testungen nicht in der Versorgung der Substitutionspatientinnen und -patienten berücksichtigt werden.

Sofern von einem in relevantem Ausmaß stattfindenden opportunistischen HCV-Screening im Rahmen substitutionsgestützter Behandlungen auszugehen ist, erscheint eine Ausweitung der Studienpopulation auf intravenös Drogenkonsumierende sinnvoll, die sich noch nicht in Substitutionsbehandlung befinden. Die Rekrutierung von Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern könnte sich zum Beispiel am Vorgehen innerhalb der Studie „Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland“ (DRUCK-Studie) orientieren (Rekrutierung mithilfe eines „modifizierten Schneeballverfahrens“) [24]. Das für eine Studie zur Screeningkette gewählte Rekrutierungsverfahren muss dabei in der Versorgungspraxis (also zur Rekrutierung von Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmern außerhalb einer Studie) realisierbar sein. Eine über finanzielle Anreize gesteuerte Rekrutierung (wie in der DRUCK-Studie) ist vor diesem Hintergrund eher kritisch zu bewerten.

Im Interventionsarm sollte allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern ein HCV-Screening angeboten werden. Begleitende Interventionen, die kein regulärer Bestandteil eines HCV-Screenings sind, müssen in beiden Studienarmen in vergleichbarer Weise angeboten werden. Für im Screening identifizierte HCV-Infizierte sollte eine dem aktuellen medizinischen Standard entsprechende Diagnostik und Behandlung zur Verfügung stehen. Da davon auszugehen ist, dass intravenös Drogenkonsumierende bei fortwährendem intravenösem Drogenkonsum auch nach einem negativen Testergebnis dem Risiko einer HCV-Infektion ausgesetzt sind, sollte ein mehrmaliges HCV-Screening mit ausreichend kurzem Screeningintervall durchgeführt werden. Die Interventionsdauer könnte (ebenso wie der Beobachtungszeitraum und die erforderliche Fallzahl) anhand einer infektionsepidemiologischen Modellierung festgelegt werden.

Als primäre Endpunkte der Studie sollten die Inzidenz und Prävalenz von HCV-Infektionen innerhalb der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer erhoben werden. Für beide Endpunkte erscheint ein begrenzter Beobachtungszeitraum ausreichend. Um die Inzidenz von HCV-Infektionen und eine Veränderung der HCV-Prävalenz im Laufe der Studie zu bestimmen, ist es jedoch erforderlich den Infektionsstatus aller Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer zu Studienbeginn zu ermitteln. Der Infektionsstatus von Teilnehmerinnen und Teilnehmern in

der Interventionsgruppe wird im Rahmen des HCV-Screenings bestimmt. Den Teilnehmerinnen und -teilnehmern in der Kontrollgruppe müssten zu diesem Zweck zu Studienbeginn Blutproben entnommen werden, jedoch ohne, dass ihnen (oder ggf. an der Versorgung beteiligten Ärztinnen und Ärzten) das Ergebnis der HCV-Testung mitgeteilt wird. Allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern in der Kontrollgruppe sollte am Ende des Beobachtungszeitraums ein HCV-Screening angeboten werden. Dessen ungeachtet könnte ein solches Vorgehen mit einer geringen Akzeptanz bei Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern in der Kontrollgruppe verbunden sein und letztlich dazu führen, dass in der Kontrollgruppe die Teilnahmebereitschaft sinkt oder ein HCV-Test außerhalb der Studie angefragt wird. Der Verzicht auf eine Erfassung des Infektionsstatus zu Studienbeginn könnte dieses Problem womöglich vermeiden, jedoch wäre in dem Fall eine Erhebung der Inzidenz und der Veränderung der Prävalenz von HCV-Infektionen nicht mehr möglich. Ein alternativer Endpunkt in einer Studie ohne Baselineerhebung des Infektionsstatus in der Kontrollgruppe kann die Reinfektionsrate bei erfolgreich behandelten HCV-Infizierten sein (d. h. bei Personen mit SVR). Insofern das Risiko von Reinfektionen bei (infolge eines HCV-Screenings) sinkender HCV-Prävalenz im Umfeld erfolgreich behandelter HCV-Infizierter abnehmen sollte, gibt die Reinfektionsrate indirekt Auskunft über den Erfolg eines HCV-Screenings.

Eine Erhebung patientenrelevanter Endpunkte (wie dem Auftreten einer Leberzirrhose oder eines HCC) müsste vermutlich mit einem längeren Beobachtungszeitraum verbunden sein als die Betrachtung der Inzidenz und Prävalenz von HCV-Infektionen. Je nachdem, welche Progressionsrate bei chronischer HCV-Infektion zum Beispiel bezüglich der Endpunkte Leberzirrhose oder HCC angenommen wird, könnte eine solche Studie hinsichtlich der erforderlichen Teilnehmerzahl und des Beobachtungszeitraums dennoch durchführbar sein. Als sekundäre Endpunkte könnten diese Endpunkte bei entsprechend längerer Nachbeobachtung und Vorenthaltung eines HCV-Screenings in der Kontrollgruppe im Rahmen der zuvor skizzierten Studie erhoben werden.

6 Fazit

Auf Basis der eingeschlossenen Studien ist der Nutzen und Schaden eines Screenings auf Hepatitis C unklar, da weder vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette noch aussagekräftige Studien zur Therapievorverlagerung identifiziert werden konnten.

Es wurden zwar 8 Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn eingeschlossen. Aufgrund des kurzen Zeitabstands zwischen früher und später Therapie war jedoch keine dieser Studien für die Nutzenbewertung verwertbar und der Nutzen einer Therapievorverlagerung blieb unklar.

Da kein Nutzen einer Therapievorverlagerung gezeigt werden konnte, wurde keine Suche nach Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte durchgeführt.

Nach einer Auseinandersetzung mit Argumenten und Evidenz zum Nutzen und Schaden eines HCV-Screenings, die vor allem internationalen Leitlinien zum HCV-Screening entnommen wurden, erscheinen die Annahmen plausibel, die Grundlage von Empfehlungen für ein HCV-Screening in Risikogruppen und Geburtskohorten sind. Jedoch ist mangels aussagekräftiger Evidenz das Nutzen-Schaden-Verhältnis bei einem HCV-Screening insgesamt unklar.

Ausgewählte Modellierungsstudien zur Übertragung der HCV-Infektion bei Personen mit injizierendem Drogengebrauch legen nahe, dass sich durch eine frühzeitige Erkennung und Behandlung von HCV-infizierten Personen mit injizierendem Drogengebrauch die Transmission der Infektion und damit langfristig die Inzidenz und Prävalenz der HCV-Infektion in der Bevölkerung senken lässt, jedoch ist unklar, ob die zahlreichen hierfür getroffenen Annahmen gerechtfertigt und auf Deutschland übertragbar sind. Eine Studie zur Screeningkette, die geeignet wäre den Nutzen eines HCV-Screenings bei intravenös Drogenkonsumierenden in Deutschland zu untersuchen, erscheint durchführbar.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 22.09.2016 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung eines Screenings auf Hepatitis C beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 29.09.2016 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 19.12.2016 wurde am 27.12.2016 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 24.01.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 28.03.2017) publiziert.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- Im Hintergrund wurde ein Hinweis darauf ergänzt, dass die tatsächliche Prävalenz der HCV-Infektion höher sein könnte als dort angegeben.
- In Bezug auf die Zielpopulation des Screenings wurde aufgenommen, dass die Zielpopulation erwachsene Personen bilden.
- In Bezug auf die Population der Studien zur Screeningkette und der Studien zur diagnostischen Güte wurde der Begriff „asymptomatisch“ dahingehend konkretisiert, dass damit Personen ohne bekannte Anzeichen oder Symptome einer HCV-Infektion gemeint sind.
- In Bezug auf die Population der Studien zur Therapievorverlagerung wurde präzisiert, dass die Zielpopulation therapienaive Patientinnen und Patienten bilden.
- Es wurde die Beschreibung des Screenings auf Hepatitis C als virologisches und / oder serologisches Screening auf Hepatitis C präzisiert, um herauszustellen, dass sowohl ein

Screening, das ausschließlich aus der Durchführung eines serologischen Testverfahrens besteht, als auch ein Screening, das ausschließlich einen Nachweis des Virusgenoms vorsieht, als auch eine Kombination aus beiden Verfahren in der Nutzenbewertung berücksichtigt wird.

- Bei der Beschreibung der Vergleichsintervention der Studien zur Screeningkette wurde präzisiert, dass „kein Screening“ auch als „kein systematisches Screening“ verstanden werden kann.
- Bei der Beschreibung der Vergleichsintervention der Studien zur Therapievorverlagerung wurde ergänzt, dass primär der Vergleich von DAAs mit Placebo oder keiner Behandlung betrachtet wird nur ersatzweise der Vergleich mit Therapien, die nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechen.
- Die Beschreibung der Vergleichsintervention in den Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Therapievorverlagerung beziehen, wurde an die Beschreibung der Vergleichsintervention in den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung angepasst.
- Die Beschreibung des methodischen Vorgehens bei einer Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette wurde angepasst und eine entsprechende Erläuterung ergänzt. In diesem Zusammenhang wurde ein weiterer Studientyp in die Nutzenbewertung aufgenommen (Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn). Der Studientyp sowie die Kriterien für den Einschluss werden beschrieben. Die Beschreibung der im vorläufigen Berichtsplan bereits eingeführten Studien zur Therapievorverlagerung (Therapiestudien mit Subgruppenanalysen) wurde um zusätzliche Erläuterungen ergänzt.
- Es wurde ein Stichtag für die Berücksichtigung von Wirkstoffen zur Behandlung der Hepatitis C in die Nutzenbewertung aufgenommen.
- Es wurde der Hersteller MSD Sharp & Dohme in die Liste derjenigen Hersteller aufgenommen, bei denen Dokumente angefragt werden.
- Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan darüber hinaus redaktionelle Änderungen.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Etwaige methodische Spezifizierung und Änderungen werden in Abschnitt A2.2 beschrieben.

Darüber hinaus ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

A2 Details der Methoden

A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan

Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette

Der Nutzen von Screeningmaßnahmen lässt sich anhand von prospektiv geplanten vergleichenden Interventionsstudien der gesamten Screeningkette unter Beachtung patientenrelevanter Endpunkte bewerten. Idealerweise werden Personen einer Gruppe randomisiert zugeteilt [33]. Ist eine Nutzenbewertung auf Basis dieser Studien nicht möglich, werden im Rahmen dieser Fragestellung auch nicht randomisierte Interventionsstudien hinzugezogen. Die Einschlusskriterien für Studien zur Screeningkette finden sich in Abschnitt A2.1.1.

Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien zur Therapie und Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte

Liegen vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette für die Nutzenbewertung nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vor, kann eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette erfolgen. Für die Nutzenbewertung werden gesundheitsbezogene Konsequenzen für falsch-positive, richtig-positive, falsch-negative sowie richtig-negative Befunde gegenübergestellt, der Nutzen eines früheren gegenüber eines späteren Therapiebeginns wird erfasst und die diagnostische Güte untersucht. Der Nutzen des Screenings kann dadurch abgeleitet werden, dass die Vorverlagerung der Therapie einen Nutzen zeigt und gleichzeitig der Screeningtest entsprechend der Gegenüberstellung eine hinreichende diagnostische Güte aufweist.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden 2 Typen von Studien zur Therapievorverlagerung berücksichtigt: Studien mit Subgruppenanalysen zur Therapievorverlagerung und Studien mit Randomisierung auf einen frühen oder späten Behandlungsbeginn. Methodische Erläuterungen sowie die Einschlusskriterien zu den beiden Studientypen finden sich in den Abschnitten A2.1.2 und A2.1.3. Die Einschlusskriterien für Studien zur diagnostischen Güte finden sich in Abschnitt A2.1.4.

A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Screeningkette in die Untersuchung

A2.1.1.1 Population

Die Zielpopulation bilden erwachsene asymptomatische Personen (d. h. Personen ohne bekannte Anzeichen oder Symptome einer HCV-Infektion).

A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention bildet ein virologisches und / oder serologisches Screening auf Hepatitis C unter Verwendung standardisierter Testverfahren. Nicht betrachtet, da unspezifisch für eine HCV-Infektion, wird die Bestimmung der Serumspiegel von Leberenzymen.

Als Vergleichsintervention gilt kein (bzw. kein systematisches) Screening.

A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität (zum Beispiel Leberzirrhose, HCC, Lebertransplantation sowie dauerhaftes virologisches Ansprechen [SVR] als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt HCC),
- unerwünschte Ereignisse,
- Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Zusätzlich betrachtet wird die Inzidenz von HCV-Infektionen im zeitlichen Verlauf.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

A2.1.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter Abschnitt A2.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter Abschnitt A2.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher primär RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Es erscheint erwartbar, dass zu dieser Fragestellung hochwertige Kohortenstudien (beispielsweise prospektiver Vergleich zweier Regionen) und große Effekte vorliegen. Daher werden auch nicht randomisierte prospektiv geplante Interventionsstudien der gesamten Screeningkette mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe zur Nutzenbewertung herangezogen.

A2.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur Screeningkette)

Einschlusskriterien	
INS1	erwachsene asymptomatische Personen (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
INS2	Prüfintervention: Screening auf Hepatitis C (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
INS3	Vergleichsintervention: kein Screening auf Hepatitis C (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
INS4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
INS5	RCTs; nicht randomisierte, prospektiv geplante Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe
INS6	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [34] oder TREND-Statements [35] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs	

A2.1.2 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung in die Untersuchung: Therapiestudien mit Subgruppenanalysen

Falls Studien zur Screeningkette nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorliegen, werden im Rahmen des vorliegenden Berichts unter anderem (siehe Abschnitt A2.1.3) Therapiestudien mit Subgruppenanalysen zur Therapievorverlagerung systematisch recherchiert und ausgewertet. Dabei werden Therapieeffekte bei im Screening detektierten HCV-Infizierten mit den Therapieeffekten bei HCV-Infizierten verglichen, die nicht über ein Screening erkannt wurden, und zwar mithilfe von Subgruppenanalysen bezüglich des Merkmals „Detektion über ein Screening“. Der Nutzen einer Therapievorverlagerung kann durch den Nachweis höherer Therapieeffekte bei im Screening identifizierten im Vergleich zu nicht im Screening identifizierten HCV-Infizierten aufgezeigt werden. Ersatzweise werden Studien berücksichtigt, die Therapieeffekte bei Patientinnen und Patienten mit frühem (d. h. mit einem der Screeningsituation entsprechenden) Behandlungsbeginn vergleichen mit den Therapieeffekten bei Patientinnen und Patienten mit spätem (d. h. mit einem der Nichtscreeningsituation entsprechenden) Behandlungsbeginn (Therapiestudien mit Subgruppenanalysen bezüglich des Merkmals „Zeitpunkt des Behandlungsbeginns“).

Bei den Therapieeffekten wird primär der Vergleich von DAAs mit Placebo oder keiner Behandlung betrachtet. Falls keine Studien zum Vergleich mit Placebo oder keiner Behandlung identifiziert werden können, können ersatzweise Studien zum Vergleich zwischen DAAs und

nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechenden Therapien der Hepatitis C berücksichtigt werden.

A2.1.2.1 Population

Die Zielpopulation bilden erwachsene therapienaive Patientinnen und Patienten mit einer HCV-Infektion. Ein Teil der randomisierten Patientinnen und Patienten muss über ein Screening identifiziert worden sein oder Merkmale aufweisen, die einen frühen (auf die Screeningsituation übertragbaren) Behandlungsbeginn ausreichend sicher indizieren.

A2.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention bildet eine Therapie der Hepatitis C unter Anwendung eines DAA.

Als Vergleichsintervention gelten primär Placebo oder keine Behandlung sowie gegebenenfalls eine Therapie der Hepatitis C, die nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entspricht (keine Anwendung eines DAA).

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

A2.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität (zum Beispiel Leberzirrhose, HCC, Lebertransplantation sowie dauerhaftes virologisches Ansprechen [SVR] als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt HCC),
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

A2.1.2.4 Studientypen

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter Abschnitt A2.1.2.2 genannten Interventionen und alle unter Abschnitt A2.1.2.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

A2.1.2.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.2.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur Therapievorverlagerung: Therapiestudien mit Subgruppenanalysen)

Einschlusskriterien	
INTa1	erwachsene therapienaive Patientinnen und Patienten mit einer HCV-Infektion (dabei ein Teil der randomisierten Patientinnen und Patienten über Screening erkannt oder vergleichbares Merkmal) (siehe auch Abschnitt A2.1.2.1)
INTa2	Prüfintervention: Therapie der Hepatitis C unter Anwendung eines DAA (siehe auch Abschnitt A2.1.2.2)
INTa3	Vergleichsintervention: primär Placebo oder keine Behandlung sowie gegebenenfalls nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechende Therapie der Hepatitis C (keine Anwendung eines DAA) (siehe auch Abschnitt A2.1.2.2)
INTa4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.2.3 formuliert
INTa5	RCTs
INTa6	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [36] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [34] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DAA: direkt antiviral wirksames Medikament; HCV: Hepatitis-C-Virus; ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

A2.1.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung in die Untersuchung: Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn

Falls Studien zur Screeningkette nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorliegen, werden im Rahmen des vorliegenden Berichts unter anderem (siehe Abschnitt A2.1.2) Therapiestudien mit Randomisierung auf einen frühen oder späten Behandlungsbeginn systematisch recherchiert und ausgewertet. Dabei wird eine früher begonnene Therapie mit DAAs verglichen mit einer später begonnenen. Der Nutzen einer Therapievorverlagerung kann durch den Nachweis höherer Therapieeffekte bei früh behandelten im Vergleich zu später behandelten HCV-Infizierten aufgezeigt werden.

A2.1.3.1 Population

Die Zielpopulation bilden erwachsene therapienaive Patientinnen und Patienten mit einer HCV-Infektion.

A2.1.3.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention bildet eine Therapie der Hepatitis C unter Anwendung eines DAA.

Als Vergleichsintervention gilt eine Therapie der Hepatitis C unter Anwendung desselben DAA wie in der Prüfindervention, wobei diese später als in der Prüfindervention eingeleitet wurde. Dabei handelt es sich um Studien, bei denen Patientinnen und Patienten im Vergleichsinterventionsarm bei Studienbeginn zunächst Placebo oder keine Behandlung erhielten und erst zeitversetzt auf das in der Studie verwendete DAA umgestellt wurden.

Die in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen müssen einander hinsichtlich aller Anwendungsmerkmale (z. B. Begleitbehandlung, Dosierung, Therapiedauer) entsprechen und im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus durchgeführt werden.

A2.1.3.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität (zum Beispiel Leberzirrhose, HCC, Lebertransplantation sowie dauerhaftes virologisches Ansprechen [SVR] als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt HCC),
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

A2.1.3.4 Studientypen

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter Abschnitt A2.1.3.2 genannten Interventionen und alle unter Abschnitt A2.1.3.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

A2.1.3.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.3.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur Therapievorverlagerung: Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn)

Einschlusskriterien	
INTb1	erwachsene therapienaive Patientinnen und Patienten mit einer HCV-Infektion (siehe auch Abschnitt A2.1.3.1)
INTb2	Prüfintervention: Therapie der Hepatitis C unter Anwendung eines DAA (siehe auch Abschnitt A2.1.3.2)
INTb3	Vergleichsintervention: später eingeleitete Therapie der Hepatitis C unter Anwendung desselben DAA wie in der Prüfintervention (siehe auch Abschnitt A2.1.3.2)
INTb4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3.3 formuliert
INTb5	RCTs
INTb6	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [36] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [34] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DAA: direkt antiviral wirksames Medikament; HCV: Hepatitis-C-Virus; ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

A2.1.4 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung

Studien zur diagnostischen Güte werden im Rahmen des vorliegenden Berichts systematisch recherchiert und ausgewertet, wenn auf Basis von Studien zur Therapievorverlagerung ein Nutzen gezeigt werden konnte.

A2.1.4.1 Population

Die Zielpopulation bilden erwachsene asymptomatische Personen (d. h. Personen ohne bekannte Anzeichen oder Symptome einer HCV-Infektion).

A2.1.4.2 Indextest

Indextest ist ein virologisches und / oder serologisches Screening auf Hepatitis C. Die laboranalytische Methodik und der Grenzwert zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse müssen prospektiv festgelegt worden sein. Beide müssen an einer unabhängigen Stichprobe entwickelt worden sein. Der eingesetzte Test muss auf die Diagnosestellung in den Studien zur Therapievorverlagerung übertragbar sein. Nicht betrachtet, da unspezifisch für eine HCV-Infektion, wird die Erhebung von Leberwerten.

A2.1.4.3 Referenztest

Referenztest ist der Nachweis von HCV-RNA zeitgleich zum Indextest.

A2.1.4.4 Zielgrößen

Eingeschlossen werden Studien, aus denen personenbezogene Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte im Hinblick auf die Entdeckung der Hepatitis C ableitbar sind.

A2.1.4.5 Studientypen

Um die diagnostische Güte des Indextests zur Erkennung von Hepatitis C möglichst unverzerrt bestimmen zu können, soll eine Gruppe von Personen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt prospektiv rekrutiert und gescreent wurde, zeitnah (Querschnittsdesign) mit dem Referenztest (nach-)untersucht werden. Dabei sind ein konsekutiver Einschluss der Personen und die Dokumentation der fehlenden Werte notwendig.

A2.1.4.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.4.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)

Einschlusskriterien	
D1	erwachsene asymptomatische Personen (siehe auch Abschnitt A2.1.4.1)
D2	Indextest: virologisches und / oder serologisches Screening auf Hepatitis C (siehe auch Abschnitt A2.1.4.2)
D3	Referenztest: Nachweis von HCV-RNA (siehe auch Abschnitt A2.1.4.3)
D4	Zielgrößen: personenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur diagnostischen Güte (siehe auch Abschnitt A2.1.4.4)
D5	Studien zur Testgüte im Querschnittsdesign
D6	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD- [37] oder STROBE-Statements [38] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. HCV-RNA: Erbgut des Hepatitis-C-Virus; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology	

A2.1.5 Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung werden in einem 1. Schritt hochwertige und aktuelle systematische Übersichten gesucht, die der Fragestellung des Berichts entsprechen (siehe Abschnitt A2.1.8). Die Kriterien für den Einschluss dieser systematischen Übersichten orientieren sich dabei an den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Screeningkette und zur Therapievorverlagerung (siehe Abschnitte A2.1.1, A2.1.2 und A2.1.3) und beziehen sich auf die in den systematischen Übersichten für die Studienselktion verwendeten Einschlusskriterien.

In den folgenden beiden Tabellen sind die Kriterien aufgelistet, die systematische Übersichten erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen und hinsichtlich relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet zu werden.

Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Screeningkette beziehen

Einschlusskriterien	
SRa1	Als Zielpopulation wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: erwachsene asymptomatische Personen
SRa2	Als Prüfintervention wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: Screening auf Hepatitis C
SRa3	Als Vergleichsintervention wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: kein Screening auf Hepatitis C
SRa4	Als patientenrelevante Endpunkte werden in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: Mortalität, Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie sämtliche in Abschnitt A2.1.1.3 aufgeführten Morbiditätsendpunkte
SRa5	Systematische Übersichten von RCTs und nicht randomisierten prospektiv geplanten Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen
SRa6	Publikationszeitraum: letzte 5 Jahre
SRa7	Publikationssprache: Englisch oder Deutsch
SRa8	Vollpublikation verfügbar und keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang ein Bericht, der den Kriterien des PRISMA-Statements [39] genügt. PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SÜ: systematische Übersicht</p>	

Tabelle 7: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Therapievorverlagerung beziehen

Einschlusskriterien	
SRb1	Als Zielpopulation wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: erwachsene therapienaive Personen mit einer HCV-Infektion ohne Einschränkung auf bestimmte Subgruppen
SRb2	Als Prüfintervention wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: alle derzeit zugelassenen DAAs, die zum Zeitpunkt der Reviewerstellung zugelassen waren
SRb3	Beide folgenden Vergleichsinterventionen werden in den Einschlusskriterien der SÜ berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo oder keine Behandlung sowie nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechende Therapie der Hepatitis C (keine Anwendung eines DAA) ▪ später eingeleitete Therapie der Hepatitis C unter Anwendung desselben DAA wie in der Prüfintervention
SRb4	Als patientenrelevante Endpunkte werden in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie sämtliche in Abschnitt A2.1.2.3 (bzw. A2.1.3.3) aufgeführten Morbiditätsendpunkte
SRb5	Systematische Übersichten von RCTs
SRb6	Publikationszeitraum: letzte 5 Jahre
SRb7	Publikationssprache: Englisch oder Deutsch
SRb8	Vollpublikation verfügbar und keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang ein Bericht, der den Kriterien des PRISMA-Statements [39] genügt. HCV: Hepatitis-C-Virus; DAA: direkt antiviral wirksames Medikament; PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SÜ: systematische Übersicht	

A2.1.6 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht beziehungsweise im Abschlussbericht explizit vermerkt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden nur solche Wirkstoffe berücksichtigt, die am 13.02.2017 (Stichtag) in Deutschland zugelassen und im Handel waren.

A2.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien INS1, INT1 und D1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen

zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium INS1, INT1 beziehungsweise D1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % die Einschlusskriterien INS2, INT2 und D2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie, beziehungsweise Indextest bei Diagnosestudien) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium INS3, INT3 und D3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie, beziehungsweise Referenztest bei Diagnosestudien).

A2.1.8 Informationsbeschaffung

Weder im Rahmen der Vorabrecherche noch in einer 1. Sichtung von relevanten systematischen Übersichtsarbeiten konnten vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette identifiziert werden (siehe Abschnitt A2.1.1). Daher kann angenommen werden, dass eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette erforderlich sein wird. Da auch keine Studien zur Therapievorverlagerung (siehe Abschnitte A2.1.2 und A2.1.3) im Rahmen der Vorabrecherche identifiziert werden konnten, wird angestrebt, den Aufwand bei der Informationsbeschaffung zu begrenzen. Mit dem Ziel einer möglichst effizienten Ergebnisergebnisgewinnung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe wird daher in einem 1. Schritt eine fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten durchgeführt. Ziel ist es, eine oder ggf. mehrere hochwertige und aktuelle systematische Übersicht(en) auszuwählen, deren Primärstudien extrahiert und dann selektiert werden. Bei diesem Vorgehen wird von der verwendeten systematischen Übersicht allein das Rechercheergebnis, nicht aber die Bewertung der eingeschlossenen Primärstudien oder die Datenextraktion übernommen. In einem 2. Schritt erfolgt dann eine Aktualisierung der Informationsbeschaffung für den Zeitraum, der nicht durch die systematische Übersicht(en) abgedeckt wird. Der Zulassungsstatus der in den systematischen Übersichten berücksichtigten Medikamente wird dabei beachtet.

A2.1.8.1 Fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten

Es erfolgt eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database mit Einschränkung auf den Publikationszeitraum der letzten 5 Jahre und die Publikations-sprachen Englisch und Deutsch.

A2.1.8.2 Informationsbeschaffung zu Primärstudien

A2.1.8.2.1 Bibliografische Recherche

Die systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den Zeitraum, der nicht durch die systematische Übersicht(en) abgedeckt wird, wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials.

A2.1.8.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal,
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register.

A2.1.8.2.3 Dokumente von Herstellerfirmen

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate ist es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien der Hersteller unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, werden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten.

Die Hersteller werden darum gebeten, die Informationen in einem 2-stufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgt dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der 1. Stufe stellen die Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien. In einer 2. Stufe fragt das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht). Voraussetzung für die Anforderung detaillierter Studieninformationen ist außer dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, dass auch die Stufe 1 dieser Vereinbarung erfüllt wird.

Bei folgenden Herstellern wird angefragt:

- AbbVie,
- Bristol-Myers Squibb,
- Gilead Sciences,
- Janssen-Cilag,
- MSD Sharp & Dohme.

A2.1.8.3 Weitere Suchquellen

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt.

A2.1.8.3.1 Websites des G-BA und des IQWiG

Die Websites des G-BA und des IQWiG werden nach früheren IQWiG-Berichten und Dossierbewertungen, öffentlich zugänglichen Herstellerunterlagen (zum Beispiel Module 1 bis 4 der Dossiers zu frühen Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V) sowie nach Beschlüssen des G-BA daraufhin gesichtet, ob dort Studien genannt werden, die den Einschlusskriterien der Bewertung entsprechen.

A2.1.8.3.2 Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung ein-zubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

A2.1.8.3.3 Autorenanfragen

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind und keine Sponsoren, in der Regel die Hersteller einer der geprüften Therapieoptionen, zu einer Studie identifizierbar waren.

A2.1.8.4 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Dokumente aus den Ergebnissen der fokussierten Recherche nach systematischen Übersichten

Die im Rahmen der fokussierten Recherche identifizierten systematischen Übersichten werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Alle Bewertungen sowie die Extraktion und Selektion der eingeschlossenen Primärstudien aus systematischen Übersichten erfolgen durch einen Reviewer.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die durch die fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten sowie durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4 und Tabelle 5) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 1 Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein 2. Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- Dokumente von Herstellerfirmen,
- Websites des G-BA und des IQWiG,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

A2.1.9 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

A2.1.9.1 Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)

- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend 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.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Für nicht randomisierte vergleichende Studien wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte durchgeführt, da die Ergebnisse dieser Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung generell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzen.

A2.1.9.2 Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Primärstudien zur diagnostischen Güte erfolgt auf Basis des QUADAS-2-Instruments [40]. Das Verzerrungspotenzial von Primärstudien zur diagnostischen Güte wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Primärstudie als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der diagnostischen Güte. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

A2.1.10 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

A2.1.10.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten und Zielgrößen werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patientinnen und Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [41].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [42].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.1.10.2 Metaanalysen

A2.1.10.2.1 Metaanalysen für vergleichende Interventionsstudien

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Auswahl der Modelle für Metaanalysen erfolgt gemäß den Kriterien, die in den Allgemeinen Methoden [33] genannt sind. Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus

den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Metaanalysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [43].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [44]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt (zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf aufgrund der Überarbeitung der Methoden 5.0 des IQWiG [45], siehe Abschnitt A2.2). Bei bedeutsamer Heterogenität wird stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt, und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.10.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.10.5) [46].

A2.1.10.2.2 Metaanalysen für Studien zur diagnostischen Güte

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [47] aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wird, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die Testgütekriterien eine Metaanalyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einer bivariaten Metaanalyse durchgeführt [48]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [49,50]. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus gegebenenfalls keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Metaanalysen in der Regel nicht dargestellt.

Falls die bivariate Metaanalyse präzise Schätzungen liefert, so werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität zweidimensional grafisch dargestellt. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Metaanalyse gewonnenen Schätzungen für die Erwartungswerte als gepooltes Paar der Sensitivität und der Spezifität mit der dazugehörigen 95 %-Konfidenzregion dargestellt [51].

In Ausnahmefällen, wie beispielsweise beim Vorliegen von mehreren großen Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, werden die Ergebnisse geeigneter univariater statistischer Tests, das heißt für die Sensitivität und Spezifität getrennt, dargestellt.

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von Sensitivitätsanalysen untersucht.

A2.1.10.3 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu beurteilen. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 8 zu entnehmen.

Der Nutzen des Screenings kann durch die Gegenüberstellung der gesundheitsbezogenen Konsequenzen und ihrer Wahrscheinlichkeit zusammen mit einer Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns abgeleitet werden. Die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens des Screenings berücksichtigt dann sowohl die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens eines früheren Therapiebeginns als auch das Verzerrungspotenzial bezüglich der diagnostischen Güte.

Allein auf Basis der diagnostischen Güte wird keine Nutzensaussage abgeleitet.

Tabelle 8: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

A2.1.10.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

A2.1.10.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht (zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf aufgrund der Überarbeitung der Methoden 5.0 des IQWiG [45], siehe Abschnitt A2.2). Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.1.10.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der

Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, zusätzlich zu den im Rahmen der Studien zur Therapievorverlagerung berücksichtigten Subgruppenmerkmalen (Abschnitt A2.1.2), folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe,
- Art des Risikos.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden.

A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik

Änderungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan ergeben sich im Vorbericht Änderungen aufgrund der Überarbeitung der Allgemeinen Methoden des IQWiG. Der Bericht wird gemäß der Version 5.0 der Allgemeinen Methoden erstellt [45]. Dies betrifft insbesondere folgende Punkte der Methodik gemäß Berichtsplan:

- Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (betrifft Abschnitt A2.1.10.5 der Methodik gemäß Berichtsplan).
- In Metaanalysen wird ein gemeinsamer (gepoolter) Effekt dargestellt, falls der Heterogenitätstest einen p-Wert von mindestens 0,05 liefert (betrifft Abschnitt A2.1.10.2.1 der Methodik gemäß Berichtsplan).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden keine Studien zur Screeningkette und keine Studien zur Therapievorverlagerung mit verwertbaren Daten identifiziert. Da nicht damit gerechnet werden kann, dass relevante Studien zur Screeningkette oder zur Therapievorverlagerung in absehbarer Zeit durchgeführt werden (siehe Abschnitt A4.4), und vor dem Hintergrund von Empfehlungen in aktuellen internationalen Leitlinien für ein Screening auf Hepatitis C, erfolgt in der Einordnung des Arbeitsergebnisses (siehe Abschnitt 5.1) eine Auseinandersetzung mit Argumenten, die in ausgewählten internationalen Leitlinien die Grundlage für Empfehlungen zum Hepatitis-C-Screening waren, um auf diese Weise ggf. Erkenntnisse über den Nutzen und Schaden eines HCV-Screenings für die vorliegende

Nutzenbewertung zu gewinnen. Die Auswahl der berücksichtigten Leitlinien orientierte sich an Aktualität und Nachvollziehbarkeit der Darstellung. Zusätzlich zum Nutzen eines HCV-Screenings für Screeningteilnehmerinnen und –teilnehmer erfolgt eine Auseinandersetzung mit dem Effekt eines HCV-Screenings auf Bevölkerungsebene in Form einer Verhinderung von Neuinfektionen auf der Basis beispielhaft ausgewählter und auf unsystematische Weise identifizierter Modellierungsstudien (siehe Abschnitt 5.2).

Angesichts der Verfügbarkeit standardisierter Testverfahren zum Nachweis einer HCV-Infektion wurden in Abschnitt A2.1.1 die Bedingungen, die an eine virologisch-serologische Diagnostik im Rahmen von Studien zur Screeningkette gestellt wurden, durch das Kriterium einer Verwendung standardisierter Testverfahren ersetzt.

Spezifizierung der Methoden im Vorbericht

Für den Abschlussbericht erfolgt keine Aktualisierung der Informationsbeschaffung. Die Begründung für dieses Vorgehen findet sich in Abschnitt A4.4.

Darüber hinaus wurden keine Spezifizierungen oder Änderungen vorgenommen.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der fokussierten Recherche nach systematischen Übersichten in bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Durch die fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten wurde eine relevante systematische Übersicht identifiziert, die zur Identifikation von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette gemäß Abschnitt A2.1.1 geeignet war. Zur Identifikation von vergleichenden Interventionsstudien zur Therapievorverlagerung gemäß den Abschnitten A2.1.2 und A2.1.3 konnte keine relevante systematische Übersicht identifiziert werden.

Die Suchstrategien für die fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 31.10.2016 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

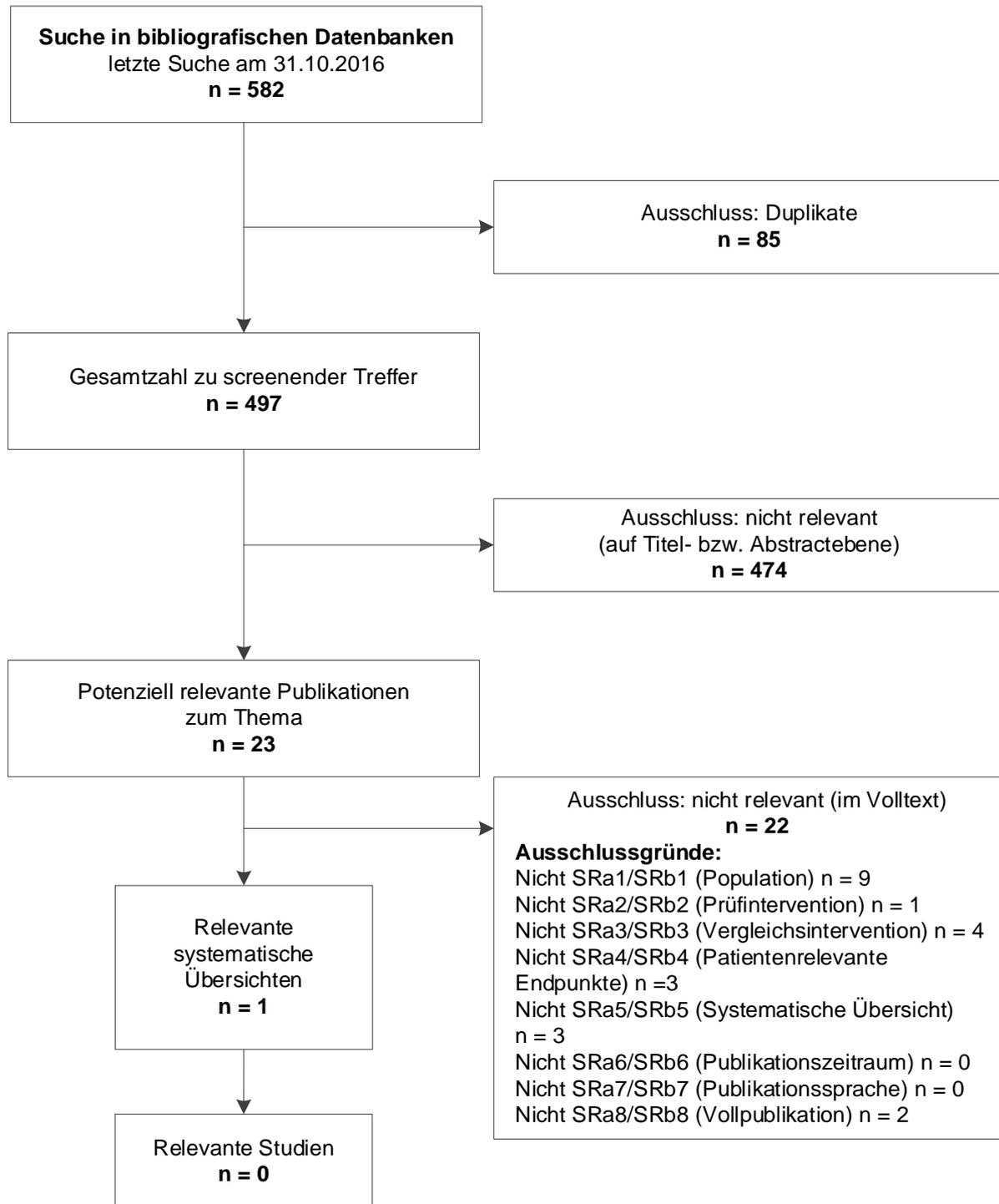


Abbildung 1: Ergebnis der fokussierten Recherche nach systematischen Übersichten

A3.1.2 Studienpool für systematische Übersichten

Durch die fokussierte Recherche konnte 1 relevante systematische Übersicht identifiziert werden (siehe Tabelle 9). Die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.1.

Tabelle 9: Studienpool für systematische Übersichten

Systematische Übersicht	Vollpublikation
Chou et al. 2012	Ja [30]

Die im Volltextscreening als potenziell relevant eingestufte systematische Übersicht wurde durch 1 Reviewer hinsichtlich ihrer Qualität der Informationsbeschaffung bewertet. Diese wurde als umfassend bewertet (siehe Kapitel A8).

A3.1.3 Informationsbeschaffung zu Primärstudien

A3.1.3.1 Bibliografische Recherche

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in bibliografischen Datenbanken inklusive der Primärstudien aus der relevanten systematischen Übersicht aus Abschnitt A3.1.1 und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Eine systematische Recherche nach relevanten Interventionsstudien der Screeningkette erfolgte für den Zeitraum, der nicht durch die identifizierte systematische Übersicht abgedeckt ist (eigene Suche ab 01.01.2012). Eine Recherche nach vergleichenden Interventionsstudien zur Therapievorverlagerung erfolgte ohne zeitliche Einschränkung, da hierzu keine relevante systematische Übersicht identifiziert werden konnte.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche fand am 14.02.2017 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4.

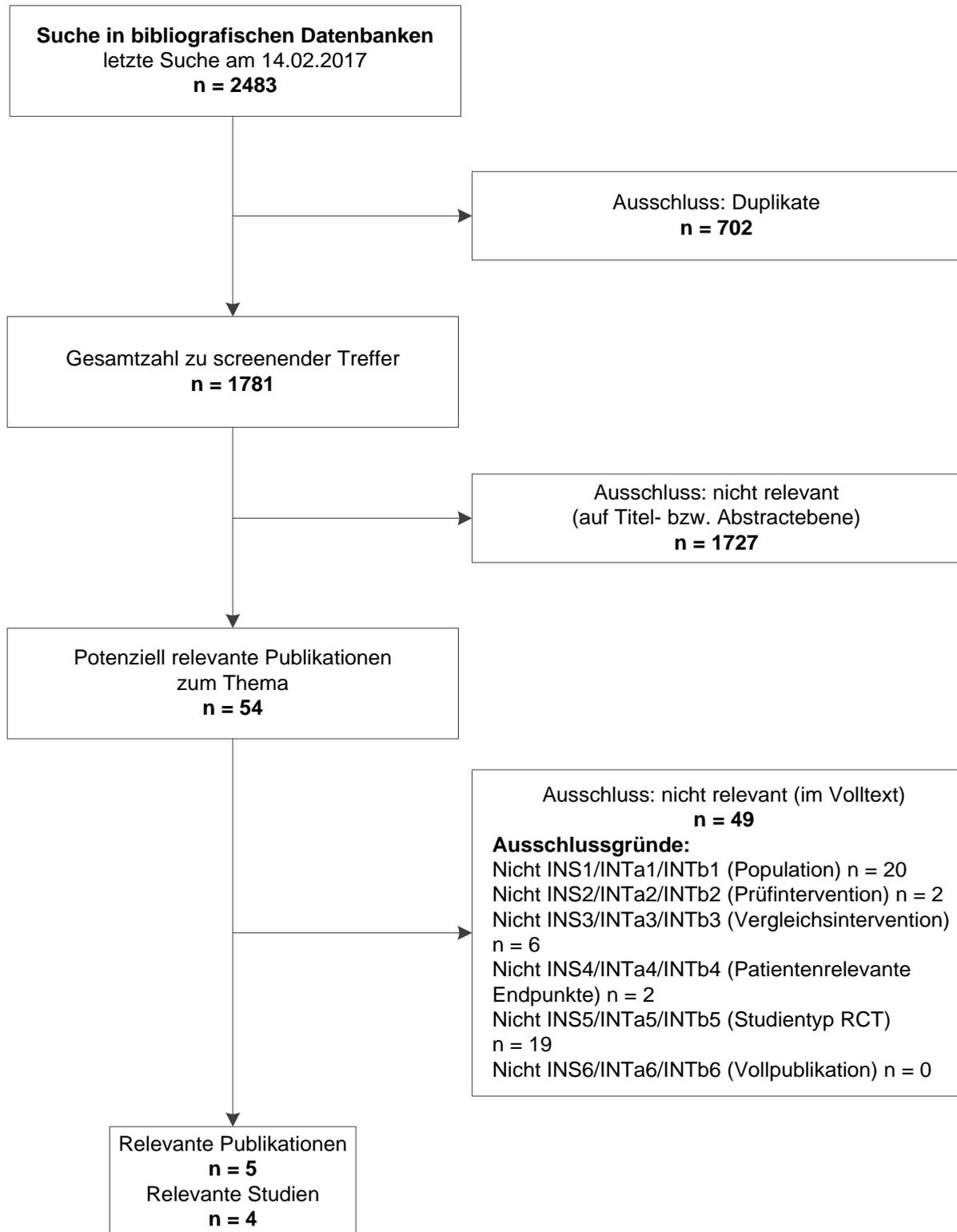


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A3.1.3.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert (Tabelle 10):

Tabelle 10: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
2014-001683-35 NCT02201940 NCT02346721	ASTRAL-1 (GS-US-342-1138) / GS-US-342-1446	EU Clinical Trials Register [52] ClinicalTrials.gov [53] ClinicalTrials.gov [54]	ja [55] ja [56] ja [57]
2014-002356-27 NCT02252016	C-EDGE InhBD (P065MK5172)	EU Clinical Trials Register [58] ClinicalTrials.gov [59]	ja [60] ja [61]
2014-000137-22 NCT02105467	C-EDGE TN (P060V02)	EU Clinical Trials Register [62] ClinicalTrials.gov [63]	ja [64] ja [65]
2013-003858-25 NCT02092350	C-SURFER (P052V02)	EU Clinical Trials Register [66] ClinicalTrials.gov [67]	ja [68] ja [69]
NCT02219685	GS-US-337-1445	ClinicalTrials.gov [70]	ja [71]
NCT02517515	ONYX-I (M13-767)	ClinicalTrials.gov [72]	nein
2012-002019-25 NCT01716585	SAPPHIRE-I (M11-646)	EU Clinical Trials Register [73] ClinicalTrials.gov [74]	ja [75] ja [76]
2012-001942-16 NCT01682720 NCT01625338	VALENCE (GS-US-334-0133) / GS-US-334-0109	EU Clinical Trials Register [77] ClinicalTrials.gov [78] ClinicalTrials.gov [79]	ja [80] ja [81] ja [82]

Für die in Tabelle 11 dargestellten Studien konnte auf Basis der vorhandenen Informationen die Relevanz nicht abschließend geklärt werden.

Tabelle 11: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz^a

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
2011-000416-25	A Phase III, open-label trial of TMC435 in combination with peginterferon alpha-2a and ribavirin for HCV genotype-1 infected subjects who participated in the placebo group of a Phase II/III TMC435 study (C201, C205, C206, C208, C216 or HPC3007), or who received short-term (up to 14 days) direct-acting antiviral treatment for hepatitis C infection in a selected Tibotec-sponsored Phase I study.	EU Clinical Trials Register [83]	abgeschlossen ^b	ja [84]
2014-000343-32 NCT02105688	C-EDGE CO-STAR (P062V01)	EU Clinical Trials Register [85] ClinicalTrials.gov [86]	laufend ^c laufend ^{c, d}	nein ja [87]
NCT01813266	Prospective Cohort Study: To Provide Evidence & Guidance in Hepatitis C Virus Screening, Comparing the New Birth Cohort Recommendations From the CDC, Versus Classical Traditional Strategies With Established Risk Factors	ClinicalTrials.gov [88]	unbekannt ^e	nein
NCT02203149	MK-5172-058 (P058V02)	ClinicalTrials.gov [89]	abgeschlossen ^f	ja [90]
NCT02251990	C-CORAL (P067V01)	ClinicalTrials.gov [91]	abgeschlossen ^f	nein
NCT02650024	Impact of Hepatitis C Virus Therapy on Central Nervous System Outcomes	ClinicalTrials.gov [92]	laufend ^g	nein
NCT03003338	MHH-HCV-NPM-Neuropsychiatric Manifestations of HCV-infection During and After Treatment With OBV/PTV/r and DSV	ClinicalTrials.gov [93]	laufend ^d	nein

a: Eine Studie unklarer Relevanz ist eine Studie, für die keines der in Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4 bzw. Tabelle 5 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (ggf. mit Ausnahme des Vorliegens einer Vollpublikation) verletzt ist, aber auf Basis der vorliegenden Informationen nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt sind.
 b: Extensionsstudie zu mehreren Studien (Zusammenfassung jeweils der Ergebnisse von Patientinnen und Patienten im Placeboarm, die später auf Simeprevir umgestellt wurden). Für mehrere Studien bleibt unklar, ob sie den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung entsprechen.
 c: Es liegen noch keine Ergebnisse für den Kontrollstudienarm (späte Therapie) vor.
 d: Als voraussichtliches Abschlussdatum wird im Registereintrag Dezember 2018 angegeben.
 e: Als voraussichtliches Abschlussdatum wird im Registereintrag September 2013 angegeben. Der Registereintrag wurde jedoch zuletzt im März 2013 aktualisiert. Im Kontrollstudienarm wurde die an den beteiligten Versorgungseinrichtungen jeweils bisher übliche Form eines HCV-Screenings durchgeführt. Es bleibt jedoch unklar, ob die im Rahmen der Studie durchgeführte Form eines opportunistischen HCV-Screenings mit derjenigen in Deutschland vergleichbar ist.
 f: Im Registereintrag wird die Studie als abgeschlossen eingestuft. Es liegen jedoch keine vollständigen Ergebnisse für den Kontrollstudienarm (späte Therapie) vor.
 g: Als voraussichtliches Abschlussdatum wird im Registereintrag Juli 2020 angegeben.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.4. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 15.02.2017 statt.

A3.1.3.3 Dokumente von Herstellerfirmen

AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences und MSD Sharp & Dohme unterschrieben die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung. Janssen-Cilag unterschrieb diese nicht.

Es wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente übermittelt (Tabelle 12):

Tabelle 12: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
ASTRAL-1 / GS-US-342-1446	Gilead Sciences	Studienbericht [94] Studienbericht [95]
C-EDGE InhBD	MSD Sharp & Dohme	Studienbericht [96]
C-EDGE TN	MSD Sharp & Dohme	Studienbericht [97]
C-SURFER	MSD Sharp & Dohme	Studienbericht [98]
GS-US-337-1445	Gilead Sciences	Studienbericht [99]
ONYX-I	AbbVie	Studienbericht [100]
SAPPHIRE-I	AbbVie	Studienbericht [101]
VALENCE / GS-US-334-0109	Gilead Sciences	Studienbericht [102] Studienbericht [103]

Bei den in Tabelle 13 dargestellten Studien konnte auf Basis der vorhandenen Informationen die Relevanz nicht abschließend geklärt werden.

Tabelle 13: Durch den Hersteller übermittelte Studien unklarer Relevanz^a

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
C-CORAL	MSD Sharp & Dohme	Studienbericht ^b [104]
C-EDGE CO-STAR	MSD Sharp & Dohme	Studienbericht ^b [105]
MK-5172-058	MSD Sharp & Dohme	Studienbericht ^b [106]
a: Eine Studie unklarer Relevanz ist eine Studie, für die keines der in Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4 bzw. Tabelle 5 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (ggf. mit Ausnahme des Vorliegens einer Vollpublikation) verletzt ist, aber auf Basis der vorliegenden Informationen nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt sind. b: Die Studie wird als Studie unklarer Relevanz eingestuft, da die Studienberichte keine Ergebnisse für den Kontrollstudienarm (späte Therapie) enthalten.		

A3.1.4 Weitere Suchquellen

Über weitere Suchquellen identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Suchquellen gefunden wurden.

A3.1.4.1 G-BA-Website und IQWiG-Website

Auf den Websites des G-BA und des IQWiG wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten.

A3.1.4.2 Anhörung

Es wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.4.3 Autorenanfragen

Eine Anfrage bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien war nicht erforderlich, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

A3.1.5 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 8 relevante Studien (30 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 14). Die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.2.

Tabelle 14: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente			Studie in Nutzenbewertung berücksichtigt
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	
ASTRAL-1 / GS-US-342-1446 ^a	ja [107,108]	ja [55-57]	ja [94,95]	nein ^b
C-EDGE InhBD	nein	ja [60,61]	ja [96]	nein ^b
C-EDGE TN	ja [109]	ja [64,65]	ja [97]	nein ^b
C-SURFER	ja [110]	ja [68,69]	ja [98]	nein ^b
GS-US-337-1445	nein	ja [71]	ja [99]	nein ^b
ONYX-I	nein	nein	ja [100]	nein ^b
SAPPHIRE-I	ja [111]	ja [75,76]	ja [101]	nein ^b
VALENCE / GS-US-334-0109 ^c	nein	ja [80-82]	ja [102,103]	nein ^d

a: Extensionsstudie mit Ergebnissen zu auf die Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir umgestellten Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm der ASTRAL-1-Studie.
 b: Studie erfüllt Einschlusskriterien für Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn. Studie nicht in Nutzenbewertung berücksichtigt, da infolge eines zu kurzen Zeitabstands zwischen früher und später Therapie eine Übertragbarkeit auf die Screeningsituation nicht gegeben ist.
 c: Extensionsstudie mit Ergebnissen zu 19 Studien, unter anderem mit Ergebnissen zu auf Sofosbuvir umgestellten Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm der VALENCE-Studie.
 d: Studie erfüllt Einschlusskriterien für Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn. Studie nicht in Nutzenbewertung berücksichtigt, da sich der Anteil nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen mit früher Therapie (VALENCE) und später Therapie (GS-US-334-0109) um mehr als 15 % unterscheidet.

Es wurden ausschließlich Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn identifiziert. Bei den Studienpaaren ASTRAL-1 / GS-US-342-1446 sowie VALENCE / GS-US-334-0109 wurden die Patientinnen und Patienten des Placeboarms erst im Rahmen einer Extensionsstudie auf die aktive Behandlung umgestellt.

Da der Zeitabstand zwischen früher und später Therapie in den eingeschlossenen Studien nur maximal 16 Wochen beträgt, war keine der 8 eingeschlossenen Studien für die Nutzenbewertung verwertbar. Für eine eingehendere Begründung dieses Vorgehens siehe Abschnitt A4.3.

A3.1.6 Studien unklarer Relevanz

Es wurden 7 Studien unklarer Relevanz identifiziert. Bei 6 dieser Studien handelt es sich um Studien, die als Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn gemäß Abschnitt A2.1.3 potenziell relevant sind. Durch eine Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Studien ist keine Änderung des Berichtsfazits zu erwarten, da für diese Studien potenziell dieselben Einschränkungen gelten wie bei den eingeschlossenen Studien (siehe Abschnitt A3.1.5). Für eine eingehendere Diskussion der Gründe für die Nichtberücksichtigung der Studienergebnisse siehe Abschnitt A4.3.

Es wurde eine potenziell relevante Studie zur Screeningkette mit unbekanntem Status identifiziert [88]. Es handelt sich um eine 3-armige prospektive Kohortenstudie, in der in den beiden Interventionsgruppen 2 Formen eines organisierten HCV-Screenings durchgeführt wurden, während in der Kontrollgruppe die an den beteiligten Versorgungseinrichtungen jeweils übliche Form eines HCV-Screenings durchgeführt wurde. Da unklar bleibt, inwiefern dieses opportunistische HCV-Screening in der Kontrollgruppe mit demjenigen in Deutschland vergleichbar ist, ist die Relevanz der Studie unklar. Es bleibt zudem unklar, ob patientenrelevante Endpunkte erhoben wurden.

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für die Nutzenbewertung lagen keine verwertbaren Daten vor.

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung lagen keine verwertbaren Daten vor.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde eine systematische Übersicht [30] identifiziert, die in der vorliegenden Nutzenbewertung als Primärquelle für die Identifikation von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette diente (siehe Abschnitt A2.1.8). Es handelt sich um eine systematische Übersicht zum Nutzen eines Screenings auf Hepatitis C aus dem Jahr 2012, die von der US-amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) in Auftrag gegeben wurde. Da diese Arbeit zusammen mit einer weiteren systematischen Übersicht zur Wirksamkeit antiviraler Therapien bei Hepatitis C [112] den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie zum Hepatitis-C-Screening der US-amerikanischen U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) [15] zugrunde liegt, wird sie im nachfolgenden Abschnitt diskutiert.

Im Rahmen der Leitlinie der Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC) zum Hepatitis-C-Screening [12] wurde eine systematische Übersicht zum Nutzen eines Screenings auf Hepatitis C [13] und eine weitere systematische Übersicht zum Nutzen antiviraler Therapien bei Hepatitis C berücksichtigt [113]. Beide Übersichtsarbeiten werden ebenfalls im nachfolgenden Abschnitt dargestellt.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Im Folgenden werden die Empfehlungen zweier internationaler Leitlinien zum Screening auf Hepatitis C wiedergegeben und die Gründe und Evidenz, die den jeweiligen Empfehlungen zugrunde liegen, diskutiert. Im Falle von Abweichungen gegenüber den Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung werden diese dargestellt und wird auf die Gründe für die voneinander abweichenden Bewertungsergebnisse eingegangen.

Eine vertiefte Auseinandersetzung mit den Argumenten und der Evidenz der Leitlinien sowie eine Überprüfung, welche Erkenntnisse sich aus ihnen für die vorliegende Nutzenbewertung gewinnen lassen, findet sich in Abschnitt 5.1.

A4.2.1 Leitlinie der U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)

Die aktuelle Leitlinie zum Hepatitis-C-Screening der USPSTF empfiehlt ein regelmäßiges Screening auf Hepatitis C bei Bevölkerungsgruppen mit einem erhöhten Risiko einer HCV-Infektion (Risikogruppen) sowie ein einmaliges Screening auf Hepatitis C bei Erwachsenen, die zwischen 1945 und 1965 geboren sind [15]. Als relevante Risikogruppen werden Personen mit injizierendem oder intranasalem Drogengebrauch, Personen mit Tattoo, Empfängerinnen und Empfänger von Blutprodukten vor 1992, Dialysepatientinnen und Dialysepatienten, Gefängnisinsassinnen und Gefängnisinsassen sowie Kinder HCV-infizierter Mütter genannt.

Grundlage dieser Empfehlungen sind eine systematische Übersicht zum Screening auf Hepatitis C [30], eine weitere systematische Übersicht zum Nutzen antiviraler Therapien bei Hepatitis C [112] sowie eine Kosten-Effektivitäts-Analyse [114].

Die systematische Übersicht zum Screening auf Hepatitis C [30] verfolgt mehrere Fragestellungen, von denen 2 Fragestellungen diejenige der vorliegenden Nutzenbewertung abbilden: Ziel war unter anderem eine Suche nach Evidenz zum Nutzen und Schaden eines Screenings auf Hepatitis C bei nicht schwangeren Erwachsenen ohne Anzeichen oder Symptome einer Lebererkrankung und ohne abnorme Serumspiegel von Leberenzymen. Als Endpunkte sollten neben Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und der Inzidenz von HCV-Infektionen auch die Schäden eines Screenings betrachtet werden. Es wurden keine vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette in der Zielpopulation identifiziert (weder randomisierte Studien noch Beobachtungsstudien), die die Einschlusskriterien erfüllten. Zwar wurden die nachfolgenden beiden Studien identifiziert, in denen ein HCV-Screening mit keinem Screening verglichen wurde, jedoch konnten sie nicht eingeschlossen werden: Eine clusterrandomisierte Interventionsstudie der Screeningkette [32] wurde ausgeschlossen, da es sich bei der Prüfintervention um ein Programm zur Implementierung einer Leitlinie zum Hepatitis C-Management in Allgemeinarztpraxen handelte, das ein HCV-Screening mit weiteren Interventionselementen wie einem Screening auf andere durch Blut übertragene Virusinfektionen oder einer Durchführung von Impfungen gegen Hepatitis A und B kombinierte. Es war daher keine isolierte Bewertung des im Rahmen der Leitlinie eingeführten HCV-Screenings möglich. Der einzige patientenrelevante Endpunkt, der erhoben wurde, war die Mortalität. Die Beobachtungsdauer betrug jedoch nur 6 Monate und weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe traten Todesfälle auf. Eine nicht randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich eines opportunistischen HCV-Screenings mit keinem Screening bei Patientinnen und Patienten in Allgemeinarztpraxen wurde ausgeschlossen, da keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben wurden [31].

Zu den Schäden eines Screenings wurden lediglich 5 Studien gefunden, deren Qualität in der Leitlinie als gering eingestuft wurde. In der zuletzt genannten nicht randomisierten kontrollierten Studie bei Patientinnen und Patienten in Allgemeinarztpraxen wurde von 15 Patientinnen und Patienten mit positivem HCV-Antikörpertest bei 4 Patientinnen und Patienten ein übermäßiger Alkoholkonsum infolge der Diagnose berichtet [31]. In einer Querschnittstudie zum Einfluss einer HCV-Diagnose auf die Lebensqualität bei vormals intravenös Drogenkonsumierenden mit chronischer HCV-Infektion berichteten 15 HCV-Infizierte, die kürzlich von ihrer Infektion erfahren haben, im Vergleich zur Populationsnorm eine schlechtere Lebensqualität [115]. In einer Befragung von 364 HCV-Infizierten ohne HIV- oder HBV-Koinfektion und ohne akute Hepatitis, psychische Krankheiten oder gegenwärtigen Drogenkonsum zum Einfluss der Diagnose einer HCV-Infektion auf ihr Leben berichteten 44,2 % der Befragten einen negativen Einfluss der Diagnosen auf ihren „psychologischen Status“ [116]. In einer Befragung von 44 Mitgliedern von Risikogruppen, die im Rahmen eines Screenings positiv auf HCV-Antikörper getestet wurden, wurden als

negative Auswirkungen der HCV-Diagnose Schwierigkeiten eine Krankenversicherung abzuschließen oder eine Belastung der Partnerschaft angegeben [117]. Ungefähr die Hälfte der Befragten berichtete mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Eine weitere Studie untersuchte die Effekte einer psychologischen Intervention auf die Krankheitsanpassung bei 34 Frauen mit einer chronischen HCV-Infektion [118].

In Bezug auf Schäden durch eine invasive Anschlussdiagnostik wurden mehrere Studien gefunden, die das Auftreten unerwünschter Ereignisse nach einer Leberbiopsie bei HCV-Infizierten oder bei anderen Patientengruppen untersuchten. Die größte Studie zu Leberbiopsien bei HCV-Infizierten berichtet das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) bei 1,1 % der Leberbiopsien, die im Rahmen einer RCT bei HCV-infizierten Patientinnen und Patienten mit kompensierter Leberzirrhose, die auf eine Interferontherapie nicht ansprachen, durchgeführt wurden (Untersuchungseinheit waren durchgeführte Leberbiopsien, nicht Personen) [119]. Blutungen und schwere Schmerzen waren dabei die häufigsten SUEs.

Weitere Evidenz, die in den Empfehlungen der USPSTF-Leitlinie [15] berücksichtigt wurde, ist eine systematische Übersicht zum Nutzen antiviraler Therapien der HCV-Infektion [112] in der die Überlegenheit einer Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin mit Boceprevir (beziehungsweise Telaprevir) im Vergleich zu einer Therapie aus pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin hinsichtlich des SVR festgestellt wurde. Ebenfalls berücksichtigt wurde eine Kosten-Effektivitäts-Analyse, die eine höhere Kosteneffektivität eines Screenings von Geburtskohorten im Vergleich zu einem Screening von Risikogruppen zeigt.

Vor dem Hintergrund fehlender Evidenz aus Interventionsstudien der Screeningkette wurde in der Leitlinie der USPSTF [15] aus der Evidenzlage zur diagnostischen Güte eines HCV-Screenings und der Verfügbarkeit effektiver Therapien der HCV-Infektion ein Nutzen eines Screenings auf Hepatitis C abgeleitet.

Als Schäden des Screenings wurden in der Leitlinie unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen Evidenz Angst, Labeling, Stigmatisierung, negative Effekte auf Beziehungen, als Schäden der Anschlussdiagnostik bei Testpositiven Schäden infolge von Leberbiopsien (Blutungen, Infektionen, schwere Schmerzen, Tod) genannt. Schäden der Behandlung würden aus den Nebenwirkungen der Medikamente resultieren. Die Schäden von HCV-Screening und -Behandlung wurden jedoch insgesamt als gering bewertet. Leberbiopsien würden nämlich angesichts der Verfügbarkeit und Testgüte nicht invasiver Tests zur Bestimmung des Fibrosegrads immer seltener durchgeführt und Nebenwirkungen der antiviralen Therapie seien auf den Zeitraum der Therapie beschränkt. Die Therapien wiederum würden nur für einen begrenzten Zeitraum durchgeführt, sodass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse selten seien.

Auf das Problem von Überdiagnosen (Diagnosen einer chronischen HCV-Infektion, die ohne Teilnahme am HCV-Screening lebenslang nicht entdeckt worden wären) wird hingewiesen. Da die Schäden durch den Screeningtest, die Anschlussdiagnostik und die Behandlung jedoch als gering angesehen werden, wird Überdiagnosen ein nur begrenztes Schadenspotenzial zugesprochen. In der Gesamtschau werden die Spätfolgen, die bei unerkannter Infektion in einer Situation ohne Screening entstehen würden, als gewichtiger eingeschätzt als die Schäden durch Überdiagnosen.

Da die Schäden eines HCV-Screenings im Vergleich zum Nutzen als gering bewertet werden, wird in der Abwägung von Nutzen und Schaden ein Netto-Nutzen eines Screenings auf Hepatitis C in Risikogruppen und bei Erwachsenen, die zwischen 1945 und 1965 geboren sind, postuliert. Ein Geburtskohortenscreening wird in Ergänzung zum Risikogruppen-screening empfohlen, da mit einem Screening in Risikogruppen solche Personen nicht identifiziert werden könnten, die in der Vergangenheit dem Risiko einer Infektion ausgesetzt waren und die entweder keine Kenntnis hiervon oder keine Bereitschaft haben, die mögliche Exposition zu berichten. Auf die ausgewählte Geburtskohorte entfallen in den USA ca. 75 % aller HCV-Infektionen. Diese Schlussfolgerung widerspricht den Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung.

Das Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung weicht von den Empfehlungen der Leitlinie der USPSTF ab: Der Nutzen einer Therapievorverlagerung und damit der Anteil der richtig-positiv Getesteten, der von einer frühen Behandlung mehr profitiert als von einer späten Behandlung, muss in einer Situation ohne Studien zum Vergleich von Behandlungseffekten bei einer früheren Therapie und bei einer späten Therapie auf den Annahmen basieren, dass HCV-Infizierte ohne Screening in der Regel erst erkannt werden nachdem sich Spätfolgen entwickelt haben und dass eine frühzeitige Therapie diese Spätfolgen hätte verhindern oder verzögern können. Auch wenn diese Annahmen plausibel erscheinen, ist mangels aussagekräftiger Evidenz das Nutzen-Schaden-Verhältnis bei einem HCV-Screening insgesamt unklar.

A4.2.2 Leitlinie der Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)

Die Leitlinie der CTFPHC zum Hepatitis-C-Screening [12] spricht sich gegen ein Screening auf Hepatitis C in der erwachsenen Bevölkerung ohne erhöhtes Risiko einer HCV-Infektion aus. Die Leitlinie äußert sich nicht zu einem Screening in Risikogruppen; hierzu liegen Empfehlungen des College of Family Physicians of Canada (CFPC) und der Public Health Agency of Canada (PHAC) [120] vor, auf die im Folgenden jedoch nicht weiter eingegangen wird, da zur Entwicklung dieser Empfehlungen keine Informationen vorliegen.

Grundlage dieser Empfehlung sind eine systematische Übersicht zum Screening auf Hepatitis C [13], eine weitere systematische Übersicht zum Nutzen antiviraler Therapien bei Hepatitis C [113], die Ergebnisse von Online-Surveys und Fokusgruppen zur Erhebung der Patientensichtweise [121], ein Survey zur Beteiligung von Stakeholdern [122] sowie eine von der CTFPHC beauftragte Modellierungsstudie [22].

In der systematischen Übersicht zum Screening auf Hepatitis C bilden die Fragestellungen zum Nutzen und Schaden eines Screenings auf Hepatitis C bei asymptomatischen, nicht schwangeren und therapienaiven Erwachsenen ohne abnorme Serumspiegel von Leberenzymen die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ab [13]. Als Nutzenendpunkte wurden Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, die Transmission der HCV-Infektion, virologisches Ansprechen sowie histologische und Verhaltensänderungen berücksichtigt, als Schadensendpunkte Überdiagnosen, Überbehandlungen, falsch-positive und falsch-negative Befunde, Schäden der Anschlussdiagnostik, Missbrauch und Angst. Akzeptierte Studientypen waren RCTs, nicht randomisierte kontrollierte Studien und Modellierungsstudien zur Krankheitsprogression. In der Schadenfragestellung sollten darüber hinaus unkontrollierte Studien eingeschlossen werden.

Für die Nutzenfragestellung wurden keine Studien identifiziert. In der Schadenfragestellung wurde eine Studie mit einer retrospektiven Analyse von Routinedaten eingeschlossen [123]. Von insgesamt 520 im Rahmen eines Risikogruppen-Screenings positiv auf HCV-Antikörper getesteten Patientinnen und Patienten wurde bei 232 eine Leberbiopsie durchgeführt. Insgesamt wurde nur in einem Fall von einer Hospitalisierung infolge von Schmerzen nach einer Leberbiopsie berichtet. Es traten keine Todesfälle auf. Zu anderen Schadensendpunkten wurden keine Daten erhoben.

Neben Evidenz zum Nutzen und Schaden eines Screenings wurde auch nach Evidenz zu Patientenpräferenzen in Bezug auf ein HCV-Screening gesucht. In der systematischen Übersicht der CADTH wurden die Ergebnisse von 12 Studien zusammenfassend beschrieben, in denen sowohl Personen aus der Allgemeinbevölkerung als auch aus Hochprävalenzpopulationen anhand von Fragebögen oder Interviews hinsichtlich der Faktoren befragt wurden, die ihre Entscheidung zur Teilnahme an einem HCV-Screening beeinflussen [13]. Mehrere Ergebnisse sind für die Nutzen- oder Schadenfragestellung relevant: So wird in der Zusammenfassung der CADTH darauf hingewiesen, dass in den betrachteten Studien als Gründe für das Ablehnen eines HCV-Screeningtests häufig Angst während des Wartens auf das Testergebnis sowie Angst vor einem positiven Testergebnis berichtet wurden. Weitere Gründe für eine Ablehnung des HCV-Screenings, die laut Zusammenfassung der CADTH in den Studien genannt wurden, sind eine Stigmatisierung sowohl infolge eines positiven Testergebnisses als auch unabhängig von einem solchen, Scham, die mit einer Testung verbunden ist, sowie der Wunsch, von einer eigenen HCV-Infektion nicht erfahren zu wollen.

In der von der CTFPHC selbst durchgeführten Befragung asymptomatischer Erwachsener zum Einfluss des wahrgenommenen Nutzens und Schadens eines HCV-Screenings auf die individuelle Teilnahmebereitschaft wurden sowohl Nutzen- als auch Schadenaspekte als wichtig eingeschätzt für die persönliche Entscheidung für oder gegen ein HCV-Screening [121]. In einer Fokusgruppe wurden neben Nutzenaspekten wie der Reduktion des Übertragungsrisikos oder dem Nutzen einer frühen Behandlung als Schadenaspekte die

Nebenwirkungen der Behandlung sowie die Sorge um Stigmatisierung und psychologische Konsequenzen infolge eines positiven Testresultats genannt.

In der systematischen Übersicht zum Nutzen antiviraler Therapien der HCV-Infektion wurde nach Studien gesucht, in denen bei nicht schwangeren therapienaiven Erwachsenen eine DAA-Therapie mit einer Interferon-basierten Therapie verglichen wurde [113]. Auf Basis von 7 RCTs zu den Wirkstoffen Simeprevir beziehungsweise Sofosbuvir konnte die Überlegenheit einer Therapie mit DAAs gegenüber einer Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin unter anderem hinsichtlich des SVR gezeigt werden. In der Leitlinie der CTFPHC wird jedoch unter anderem darauf hingewiesen, dass die Studienpopulationen der RCTs nicht der Zielpopulation eines Screenings (asymptomatische Erwachsene) entsprechen und unklar sei, inwiefern die in den Studien beobachteten Behandlungseffekte sich auf im Screening erkannte HCV-Infizierte übertragen ließen [12]. Als weitere Kritikpunkte werden der fehlende Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe und die Beschränkung der Ergebnisse auf Surrogatendpunkte erwähnt.

Die in der CTFPHC-Leitlinie berücksichtigte Modellierungsstudie soll aufzeigen, welche Auswirkungen die Einführung eines HCV-Screenings auf verschiedene Endpunkte haben könnte [22]. In der CTFPHC-Leitlinie wird an der Modellierungsstudie jedoch unter anderem bemängelt, dass der errechnete Nutzen eines Screenings eine Überschätzung darstellen könnte, da die angenommene Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsprogression auf Angaben zu nicht gescreenten Personen basiert und daher über der Progressionswahrscheinlichkeit in einer Screeningpopulation liegen könnte [12]. Darüber hinaus wird kritisch angemerkt, dass Schäden durch Überdiagnosen und Übertherapien nicht im Modell berücksichtigt wurden.

Folgende Aspekte werden in der Leitlinie der CTFPHC bei der Bewertung des Nutzens und Schadens eines HCV-Screenings berücksichtigt: Aspekte, die prinzipiell für den Nutzen eines Screenings sprechen, sind das Risiko einer Entwicklung von Spätfolgen, Studien zum Effekt antiviraler Therapien, die beauftragte Modellierungsstudie sowie das Übertragungs- und Ansteckungsrisiko bei HCV-Infektionen. Aspekte, die für den Schaden eines Screenings sprechen, sind Überdiagnosen und Übertherapien, die gesundheitsbezogenen Konsequenzen falsch-positiver und falsch-negativer Befunde, das Potenzial eines Screenings zur Erhöhung gesellschaftlicher Ungerechtigkeit infolge der in Kanada zur Zeit der Leitlinienerstellung bestehenden Zugangsvoraussetzungen für eine antivirale Therapie (Kostenübernahme für eine Therapie erst ab höheren Fibrorestadien) sowie die Kosten eines Screenings auf Systemebene.

In der Leitlinie werden diese Aspekte einer Bewertung unterzogen und gegeneinander abgewogen: Die gesichteten Studien zum Effekt antiviraler Therapien wurden nicht als aussagekräftige Evidenz eingestuft. In Bezug auf die Modellierungsstudie wird in der Leitlinie unter anderem auf die geringe Qualität der Studie und daher beschränkte Aussagekraft der Ergebnisse hingewiesen. Der Nutzen eines Screenings bleibe daher unklar mangels Evidenz zu diesem Aspekt und vor dem Hintergrund von Evidenz von nur geringer Qualität in Form der beauftragten Modellierungsstudie. Der Nutzen einer Behandlung der Infektion bezüglich

einer Reduktion des Übertragungsrisikos sei zudem unklar und das Übertragungs- und Ansteckungsrisiko in Nichtrisikopopulationen wird in der Leitlinie als gering eingeschätzt.

Den Aspekten, die für den Nutzen eines Screenings sprechen, wird in der Leitlinie ein geringeres Gewicht beigemessen als den Aspekten, die für einen Schaden oder gegen den Netto-Nutzen eines Screenings sprechen. Der Empfehlung der CTFPHC gegen ein Screening auf Hepatitis C in der Allgemeinbevölkerung liegen damit die Gewissheit in Bezug auf das Schadenspotenzial eines Screenings einerseits und die Unklarheit in Bezug auf den Nutzen eines Screenings andererseits zugrunde [12].

Der in der Leitlinie angeführten Begründung für die Empfehlung gegen ein Screening auf Hepatitis C in der Allgemeinbevölkerung kann im Wesentlichen zugestimmt werden. Eine abweichende Einschätzung ergibt sich bezüglich falsch-positiver und falsch-negativer Befunde, denen in der Einordnung des Arbeitsergebnisses ein nur begrenztes Schadenspotenzial beigemessen wird (siehe Kapitel 5). Das Argument, dass ein HCV-Screening zur Erhöhung gesellschaftlicher Ungerechtigkeit beitragen könnte, ist zudem auf Deutschland nicht übertragbar, da keine vergleichbaren Beschränkungen der Indikation zur Therapie mit DAA existieren wie in Kanada zur Zeit der Leitlinienerstellung.

A4.2.3 Weitere internationale Leitlinien zum Screening auf Hepatitis C

Die Leitlinien der USPSTF und CTFPHC wurden für eine eingehende Diskussion ausgewählt, da es sich um aktuelle Leitlinien zum Screening auf Hepatitis C handelt, die sich durch eine umfassende und transparente Darstellung der den jeweiligen Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz und Argumentation auszeichnen. Neben diesen beiden Leitlinien existieren weitere internationale Leitlinien zum Screening auf Hepatitis C wie zum Beispiel jene der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [16,17], des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [124] und der World Health Organization (WHO) [125]. Den Empfehlungen dieser Leitlinien liegt dabei keine Evidenzbasis zugrunde, die hinsichtlich der Aussagekraft über jene Evidenz hinausgeht, die in den Leitlinien der USPSTF und CTFPHC berücksichtigt wurde. Die Begründung der jeweiligen Empfehlungen unterscheidet sich zwar in Umfang und Art durchaus von der Argumentation in den Leitlinien der USPSTF und CTFPHC, es werden jedoch keine zusätzlichen relevanten Argumente für oder gegen ein Hepatitis-C-Screening vorgetragen. Auf eine Diskussion der Leitlinien von CDC, NICE und WHO wird daher verzichtet. Im Folgenden wird lediglich dargestellt, welche Empfehlungen für ein Screening auf Hepatitis C in diesen Leitlinien ausgesprochen werden.

Die CDC empfehlen in den beiden Leitlinien zum HCV-Screening von 1998 und 2012 [16,17] ein regelmäßiges Screening auf Hepatitis C bei Risikogruppen und ein einmaliges Screening auf Hepatitis C bei Erwachsenen, die zwischen 1945 und 1965 geboren sind. Als relevante Risikogruppen werden Personen mit aktuell bestehendem oder früherem injizierendem Drogengebrauch, HIV-Infizierte, Dialysepatientinnen und Dialysepatienten, Personen, die vor 1987 Blutgerinnungsfaktoren erhielten, Personen mit anormalen Alanin-Aminotransferase-Werten, Empfängerinnen und Empfänger von Blutprodukten oder

Organtransplantaten vor 1992 (oder von einem bekanntermaßen HCV-infizierten Spender), Kinder HCV-infizierter Mütter und Gesundheitspersonal nach Exposition gegenüber HCV-positivem Blut.

Das NICE empfiehlt in seiner Leitlinie [124] ein Screening auf Hepatitis C bei Drogenabhängigen, bei Gefängnisinsassinnen und Gefängnisinsassen und Personen in Abschiebehaft. In Kliniken für sexuell übertragbare Krankheiten und Krankheiten des Urogenitalsystems sowie im primärärztlichen Setting wird ein HCV-Screening nur bei Erwachsenen mit erhöhtem Risiko einer HCV-Infektion empfohlen (insbesondere Migranten aus Regionen mit höherer HCV-Prävalenz und Personen mit aktuell bestehendem oder früherem injizierendem Drogengebrauch).

Die Leitlinie WHO [125] empfiehlt generell ein Screening auf Hepatitis C bei Erwachsenen und Adoleszenten, die aus einer Population mit hoher Antikörperprävalenz stammen (zum Beispiel Migranten aus Hochprävalenzregionen) oder die in der Vergangenheit dem Risiko einer Infektion ausgesetzt waren, sowie bei Erwachsenen, Adoleszenten und Kindern, bei denen der Verdacht auf eine HCV-Infektion besteht. Im Kontext einer hohen HCV-Antikörperprävalenz in der Gesamtbevölkerung wird zudem ein Screening der Allgemeinbevölkerung empfohlen. Im Kontext einer geringen HCV-Antikörperprävalenz in der Gesamtbevölkerung wird ein Screening in Geburtskohorten empfohlen, die sich durch eine im Vergleich zur Gesamtbevölkerung hohe Prävalenz der HCV-Infektion auszeichnen.

A4.2.4 Zusammenfassung

Mit Ausnahme der WHO-Leitlinie wird in keiner der diskutierten Leitlinien ein Screening der Allgemeinbevölkerung empfohlen (die HCV-Prävalenz in Deutschland liegt unterhalb der in der WHO-Leitlinie vorgeschlagenen Schwellenwerte für ein Screening in der Allgemeinbevölkerung). Empfehlungen für ein HCV-Screening beziehen sich entweder auf ein Screening von Geburtskohorten oder ein Screening von Risikogruppen. Die Empfehlungen der CDC und USPSTF für ein Screening auf Hepatitis C in bestimmten Geburtskohorten wurden im Kontext einer HCV-Antikörperprävalenz von ca. 1,5 % in der US-amerikanischen Gesamtbevölkerung entwickelt, wobei bekannt ist, dass dort ca. 75 % aller HCV-Infektionen auf die Geburtskohorte entfallen, für die eine Screeningempfehlung ausgesprochen wurde [15]. Daten zur Altersverteilung der HCV-Infektion in Deutschland legen kein in vergleichbarem Maße gehäuftes Auftreten der Infektion in bestimmten Altersgruppen nahe [4]. Die Empfehlungen für ein HCV-Screening in Risikogruppen beruhen in den gesichteten Leitlinien neben der Tatsache einer erhöhten HCV-Prävalenz in bestimmten Bevölkerungsgruppen auf der Feststellung des Nutzens eines Screenings auf Hepatitis C für Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer. In der Leitlinie der USPSTF wird ein Nutzen eines HCV-Screenings konstatiert, der die Schäden überwiegen würde. Die Grundlagen dieser Feststellung sind als unsicher zu betrachten: Da nichts über den Nutzen einer Therapievorverlagerung bekannt ist, bleibt der Nutzen eines HCV-Screenings für Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer unklar. In der Leitlinie der CTFPHC wird eine

Empfehlung gegen ein HCV-Screening in der kanadischen Allgemeinbevölkerung formuliert. Sowohl das Bewertungsergebnis als auch die Interpretation der vorhandenen Evidenz und Argumente entspricht dabei im Wesentlichen der vorliegenden Nutzenbewertung, insofern der Nutzen eines HCV-Screenings als unklar bewertet wird.

Neben dem Nutzen eines Screenings für Screeningteilnehmerinnen und –teilnehmer existiert mit der Möglichkeit, durch ein HCV-Screening Neuinfektionen zu verhindern, ein weiterer Nutzenaspekt. In den Leitlinien der CTFPHC und der USPSTF konnten zu dieser Frage keine Studien eingeschlossen werden [12,15]. Der Nutzen eines HCV-Screenings auf Bevölkerungsebene in Form einer Verhinderung von Neuinfektionen war daher für die jeweiligen Empfehlungen zum HCV-Screening nicht ausschlaggebend.

A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Es wurden 8 Studien identifiziert, die die Einschlusskriterien für Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn gemäß Abschnitt A2.1.3 erfüllen. Für 7 dieser 8 Studien lagen Daten mit (gemäß Abschnitt A2.1.10.1) akzeptablen Nichtberücksichtigungsanteilen vor (Tabelle 15).

Tabelle 15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie ^a	Studien- design	Population	Intervention	Vergleich	Zeitintervall zwischen früher und später Therapie ^b
ASTRAL-1 (Daten zu früher Therapie) / GS-US-342-1446 (Daten zu später Therapie)					
	RCT ^c	therapienaive und - erfahrene Patientinnen und Patienten mit CHC- Genotyp 1, 2, 4, 5 oder 6 mit oder ohne Zirrhose	SOF/VEL für 12 Wochen	Placebo für 12 Wochen, anschließend SOF/VEL für 12 Wochen	mindestens 12 Wochen ^d
C-EDGE InhBD					
	RCT	therapienaive und - erfahrene Patientinnen und Patienten mit CHC- Genotyp 1, 4 oder 6 mit erblichen Blutkrankheiten mit oder ohne Zirrhose	EBR/GZR für 12 Wochen	Placebo für 12 Wochen gefolgt von 4 Wochen Follow-up, anschließend EBR/GZR für 12 Wochen	16 Wochen
C-EDGE TN					
	RCT	therapienaive Patientinnen und Patienten mit CHC- Genotyp 1, 4 oder 6 mit oder ohne Zirrhose	EBR/GZR für 12 Wochen	Placebo für 12 Wochen gefolgt von 4 Wochen Follow-up, anschließend EBR/GZR für 12 Wochen	16 Wochen
C-SURFER					
	RCT	therapienaive und - erfahrene Patientinnen und Patienten mit CHC- Genotyp 1 mit chronischer Nierenerkrankung mit oder ohne Zirrhose	EBR/GZR für 12 Wochen	Placebo für 12 Wochen gefolgt von 4 Wochen Follow-up, anschließend EBR/GZR für 12 Wochen	16 Wochen
GS-US-337-1445					
	RCT	therapienaive und - erfahrene Patientinnen und Patienten mit CHC- Genotyp 1 ohne Zirrhose	LDV/SOF für 12 Wochen	Placebo für 12 Wochen gefolgt von 4 Wochen Follow-up, anschließend LDV/SOF für 12 Wochen	16 Wochen
ONYX-I					
	RCT	therapienaive und - erfahrene Patientinnen und Patienten mit CHC- Genotyp 1b ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV für 12 Wochen	Placebo für 12 Wochen gefolgt von OBV/PTV/R + DSV für 12 Wochen	12 Wochen
SAPPHIRE-I					
	RCT	therapienaive Patientinnen und Patienten mit CHC mit Genotyp 1 ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV für 12 Wochen	Placebo für 12 Wochen gefolgt von OBV/PTV/R + DSV + RBV für 12 Wochen	12 Wochen

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

a: nur Studien mit (gemäß Abschnitt A2.1.10.1) akzeptablen Nichtberücksichtigungsanteilen dargestellt
b: Das Zeitintervall zwischen früher und später Therapie entspricht der Dauer der Placebophase ggf. zuzüglich einer Nachbeobachtungsphase, bevor der Kontrollstudienarm auf Verum umgestellt wurde.
c: Während es sich bei ASTRAL-1 um eine RCT handelt, ist GS-US-342-1446 eine offene, einarmige Extensionsstudie zu ASTRAL-1, in der die Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm der ASTRAL-1-Studie auf SOF/VEL umgestellt wurden.
d: genaue Dauer unbekannt
CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EBR: Elbasvir; GZR: Grazoprevir; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir

Es handelt sich um Studien, in denen Patientinnen und Patienten mit chronischer HCV-Infektion per Randomisierung entweder einer unmittelbar einsetzenden Behandlung mit einem DAA oder einer Behandlung mit Placebo zugeteilt wurden. Untersucht wurden die Wirkstoffkombinationen Elbasvir/Grazoprevir, Ledipasvir/Sofosbuvir, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir sowie Sofosbuvir/Velpatasvir. Die Patientinnen und Patienten im Placeboarm wurden nach dem Abschluss der Behandlung im Interventionsarm entblindet und erhielten dasselbe DAA wie im Interventionsarm. Da die Behandlung mit DAA im Interventionsarm früher eingeleitet wurde als im Placeboarm, erscheinen diese Studien als Studien zur Therapievorverlagerung potenziell relevant. Der zeitliche Abstand zwischen der Therapie mit DAA im Interventionsarm (frühe Therapie) und der Therapie mit DAA im Placeboarm (späte Therapie) entspricht der Dauer der Behandlung mit Placebo ggf. zuzüglich einer Nachbeobachtungsphase ohne jegliche Behandlung. Der Zeitabstand zwischen früher und später Therapie beträgt in 6 Studien dabei 12 bis maximal 16 Wochen, in einer Studie ist der genaue Zeitabstand unbekannt (siehe Tabelle 15).

Dies erscheint vor dem Hintergrund, dass es sich bei der HCV-Infektion um eine langsam fortschreitende Erkrankung handelt, als zu kurz, um von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Screeningsituation ausgehen zu können. Eine HCV-Infektion bildet in der Regel über einen vergleichsweise langen Zeitraum Spätfolgen wie eine Leberzirrhose oder ein HCC aus (siehe zum Beispiel [19,126]). Entsprechend viel Zeit vergeht in einer Situation ohne Screening zwischen Infektion und Diagnose. Es ist daher anzunehmen, dass die Zeitspanne, um die die Diagnose einer HCV-Infektion durch ein Screening vorverlegt wird (Lead-time), bei angemessenem Screeningintervall weitaus mehr als 16 Wochen beträgt. Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien wurden folglich als für die Nutzenbewertung nicht verwertbar eingestuft.

Auch bei Berücksichtigung der Studienergebnisse hätte sich kein Nutzen einer Therapievorverlagerung zeigen lassen. Für alle 7 Studien lagen Daten für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach dem Therapieende (SVR12) vor (Tabelle 16).

Tabelle 16: Ergebnisse zu den Endpunkten SVR12 und SVR24

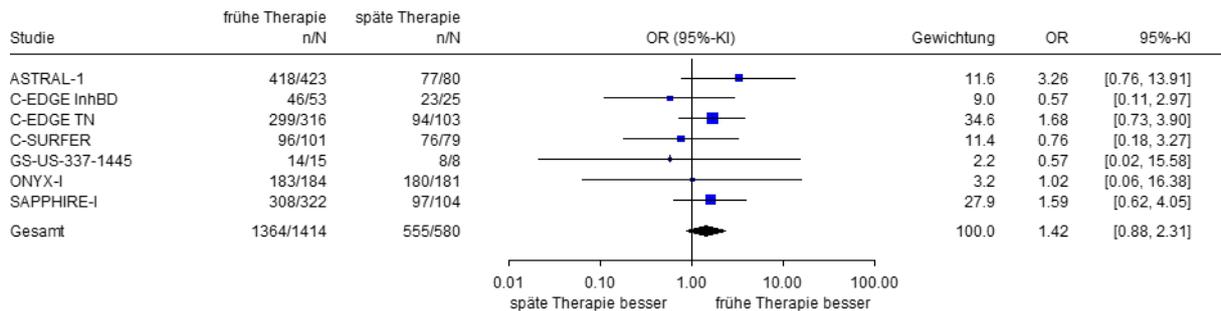
Studie Endpunkt	Intervention (frühe Therapie)		Vergleich (späte Therapie)	
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%) ^a	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%) ^a
ASTRAL-1 (Daten zu früher Therapie) / GS-US-342-1446 (Daten zu später Therapie)				
SVR12	423	418 (98,8)	80	77 (96,3)
C-EDGE InhBD				
SVR12	53	46 (86,8)	25	23 (92,0)
SVR24	53	44 (83,0)	25	23 (92,0)
C-EDGE TN				
SVR12	316	299 (94,6)	103	94 (91,3)
SVR24	316	298 (94,3)	103	94 (91,3)
C-SURFER				
SVR12	101	96 (95,0)	79	76 (96,2)
SVR24	122	111 (91,0)	102	97 (95,1)
GS-US-337-1445				
SVR12	15	14 (93,3)	8	8 (100,0)
ONYX-I				
SVR12	184	183 (99,5)	181	180 (99,4)
SAPPHIRE-I				
SVR12	322	308 (95,7)	104	97 (93,3)
a: Die dargestellten Ergebnisse gelten für therapienaive Patientinnen und Patienten. Für Studien, in denen nicht mindestens 80 % der randomisierten Patientinnen und Patienten therapienaiv waren, sind die Ergebnisse für die Subgruppe therapienaiver Patientinnen und Patienten dargestellt. N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende				

Das SVR wurde in beiden Studienarmen 12 Wochen nach dem jeweiligen Therapieende erhoben: Da der Placeboarm (späte Therapie) zeitversetzt auf die aktive Behandlung umgestellt wurde, erfolgte die Datenerhebung dort entsprechend später. In der metaanalytischen Zusammenfassung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Odds Ratio [OR] = 1,42; 95 %-KI: [0,88; 2,31]; p = 0,125, siehe Abbildung 3).

frühe Therapie vs. späte Therapie

SVR12

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=3.73$, $df=6$, $p=0.713$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=1.78$, $p=0.125$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

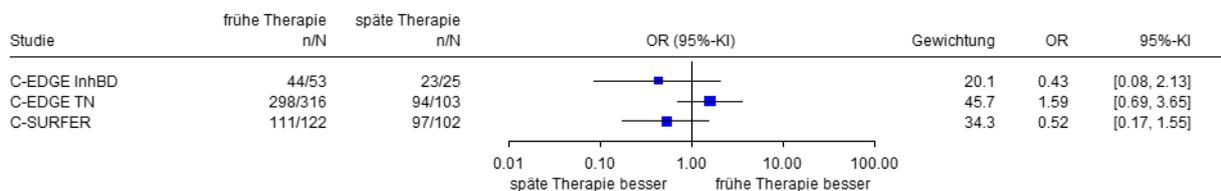
Abbildung 3: Metaanalyse zum Endpunkt SVR12

Für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende (SVR24) lagen nur Ergebnisse aus 3 Studien vor (Tabelle 16). Damit hat dieser Endpunkt eine gegenüber SVR12 nur unvollständige Datenbasis, sodass eine metaanalytische Zusammenfassung als nicht sinnvoll erachtet wurde. Die Effektschätzer der einzelnen Studien sind in Abbildung 4 dargestellt.

frühe Therapie vs. späte Therapie

SVR24

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=3.60$, $df=2$, $p=0.166$, $I^2=44.4\%$

Abbildung 4: Effektschätzer und Konfidenzintervalle der Einzelstudien zum Endpunkt SVR24

Bei keiner der 3 Studien ist eine relevante Veränderung des OR gegenüber dem Zeitpunkt 12 Wochen zu erkennen (siehe Abbildung 3). Zu Schadensendpunkten lagen aus allen 7 Studien Ergebnisse vor, jedoch nicht immer in der jeweils relevanten Subgruppe (therapienaive Patientinnen und Patienten oder Patientinnen und Patienten mit bestimmtem Genotyp; siehe Tabelle 17). Für Studien, in denen die Daten für die relevante Subgruppe fehlten, wurden ersatzweise die Ergebnisse für die Gesamtgruppe betrachtet.

Tabelle 17: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Studie	Unerwünschte Ereignisse	Intervention (frühe Therapie)		Vergleich (späte Therapie)	
		N	Patienten mit Ereignissen; n (%)	N	Patienten mit Ereignissen; n (%)
ASTRAL-1 (Daten zu früher Therapie) / GS-US-342-1446 (Daten zu später Therapie)^a					
	Abbruch wegen UE	624	1 (0,2)	111	1 (0,9)
	Gesamtmortalität	624	1 (0,2)	111	1 (0,9)
	Gesamtrate SUE	624	15 (2,4)	111	5 (4,5)
C-EDGE InhBD^a					
	Abbruch wegen UE	107	0 (0)	49	0 (0)
	Gesamtmortalität	107	0 (0)	49	0 (0)
	Gesamtrate SUE	107	6 (5,6)	49	4 (8,2)
C-EDGE TN^b					
	Abbruch wegen UE	316	3 (0,9)	103	0 (0)
	Gesamtmortalität	316	2 (0,6)	105	0 (0)
	Gesamtrate SUE	316	10 (3,2)	103	1 (1,0)
C-SURFER^a					
	Abbruch wegen UE	122	0 (0)	102	3 (2,9)
	Gesamtmortalität	122	2 (1,6)	102	1 (1,0)
	Gesamtrate SUE	122	30 (24,6)	102	25 (24,5)
GS-US-337-1445^a					
	Abbruch wegen UE	26	0 (0)	14	0 (0)
	Gesamtmortalität	26	0 (0)	14	0 (0)
	Gesamtrate SUE	26	0 (0)	14	0 (0)
ONYX-I^a					
	Abbruch wegen UE	325	0 (0)	324	1 (0,3)
	Gesamtmortalität	325	0 (0)	324	0 (0)
	Gesamtrate SUE	325	7 (2,2)	324	5 (1,5)
SAPPHIRE-I^c					
	Abbruch wegen UE	473	3 (0,6)	157	3 (1,9)
	Gesamtmortalität	473	1 (0,2)	157	1 (0,6)
	Gesamtrate SUE	473	10 (2,1)	157	2 (1,3)
<p>a: Keine Auswertung für therapienaive Patientinnen und Patienten verfügbar, es werden daher ersatzweise die Daten für die Gesamtgruppe der therapienaiven oder vorbehandelten Patientinnen und Patienten dargestellt.</p> <p>b: Die dargestellten Ergebnisse gelten für therapienaive Patientinnen und Patienten.</p> <p>c: Keine Auswertung für die zulassungsgemäß behandelten Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1a verfügbar, es werden daher ersatzweise die Daten für die Gesamtgruppe der Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1 dargestellt.</p> <p>N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Die Beobachtungsdauern für diese Endpunkte umfassten in allen Studien die aktive Behandlungsperiode sowie einen Nachbeobachtungszeitraum, der zwischen 14 Tagen und 24 Wochen nach Therapieende betrug. Ereignisse, die während der Placebophase aufgetreten sind, wurden aufgrund der andernfalls zwischen den Studienarmen unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume nicht berücksichtigt. Es lassen sich daher nur Aussagen über das Auftreten unerwünschter Ereignisse unter aktiver Behandlung bei fraglicher Strukturgleichheit treffen. Generelle Aussagen über das Auftreten unerwünschter Ereignisse in beiden Studienarmen ab Randomisierung sind dagegen nicht möglich. Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Abbruch wegen UE) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR = 0,34; 95 %-KI: [0,10; 1,10]; p = 0,063, siehe Abbildung 5).

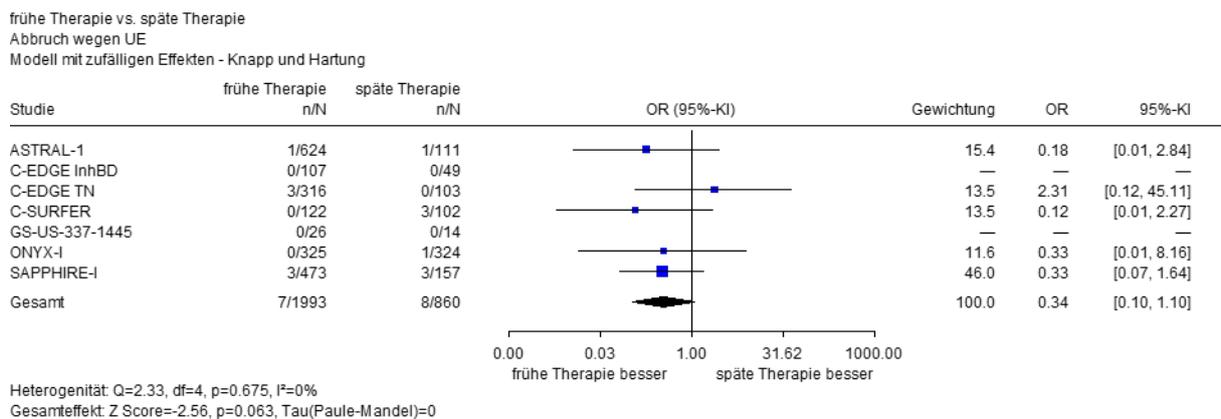


Abbildung 5: Metaanalyse zum Endpunkt Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate SUE) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR = 0,99; 95 %-KI: [0,60; 1,61]; p = 0,946, siehe Abbildung 6).

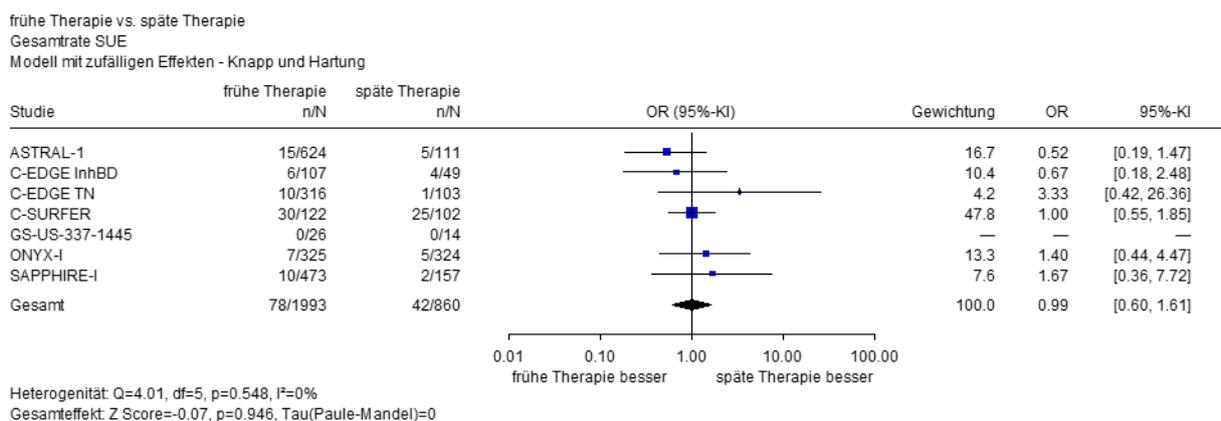


Abbildung 6: Metaanalyse zum Endpunkt Gesamtrate SUE

Bei dem Endpunkt Gesamtmortalität traten in 3 der 7 Studien keine Ereignisse auf. Um diese Studien nicht aus der Analyse ausschließen zu müssen, wurde für die Berechnung des OR ein

Beta-Binomial-Modell verwendet. Der Gesamteffekt ist nicht statistisch signifikant (OR = 0,87; 95 %-KI: [0,22; 3,47]; p = 0,837, keine Abbildung).

A4.4 Verzicht auf eine Aktualisierung der Informationsbeschaffung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden keine Studien zur Screeningkette identifiziert. Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zur Therapievorverlagerung wurden nicht verwertet, da in diesen Studien der Zeitabstand zwischen früher und später Therapie maximal 16 Wochen betrug. Dieser Zeitabstand wird angesichts des langsamen Krankheitsfortschritts der HCV-Infektion als zu kurz beurteilt, um die Studienergebnisse auf eine Screeningsituation übertragen zu können. Zudem ist vor dem Hintergrund des langsamen Krankheitsfortschritts nicht auszuschließen, dass Unterschiede zwischen früher und später Therapie nicht auf pathophysiologische Veränderungen während der kurzen Zeitspanne von maximal 16 Wochen zurückgehen. In keiner der eingeschlossenen Studien zur Therapievorverlagerung war ein Vergleich von früher und später Therapie intendiert. Studien, in denen der Vergleich von früher und später Therapie Teil der Fragestellung war, wurden nicht identifiziert. In den eingeschlossenen Studien zur Therapievorverlagerung ergibt sich der Zeitabstand zwischen früher und später Therapie aus der Dauer der Behandlung im Placeboarm ggf. zuzüglich einer Nachbeobachtungsphase. Der mit 16 Wochen für die Zwecke der vorliegenden Nutzenbewertung zu kurze Zeitabstand ist demnach ein festes Merkmal dieser Studien. Es ist daher nicht zu erwarten, dass seit der letzten Suche Studien mit einem wesentlich längeren Zeitabstand zwischen früher und später Therapie durchgeführt wurden. Laufende Studien, in denen ein längerer Zeitabstand realisiert wurde, sind nicht bekannt. Es sind zudem keine relevanten laufenden Studien zur Screeningkette bekannt. Vor diesem Hintergrund wird nicht damit gerechnet, dass im Rahmen einer Nachrecherche relevante Studien zur Screeningkette oder zur Therapievorverlagerung identifiziert werden würden, sodass auf eine Aktualisierung der Informationsbeschaffung für den Abschlussbericht verzichtet wird.

A5 Literatur

1. Herold G. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold; 2016.
2. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014; 59(1): 318-327.
3. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol* 2016; 22(34): 7824-7840.
4. Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6): 707-715.
5. Robert Koch-Institut. Hepatitis C im Jahr 2016. *Epidemiologisches Bulletin* 2017; (30): 279-290.
6. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann U, Schirmacher P, Schmitt HH et al. S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion": AWMF-Register-Nr. 021/012 [online]. 31.12.2017 [Zugriff: 28.02.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-012l_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-02.pdf.
7. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014; 61(1 Suppl): S58-S68.
8. Khullar V, Firpi RJ. Hepatitis C cirrhosis: new perspectives for diagnosis and treatment. *World J Hepatol* 2015; 7(14): 1843-1855.
9. Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, Foster GR. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(3): 344-355.
10. Nuno Solinis R, Arratibel Ugarte P, Rojo A, Sanchez Gonzalez Y. Value of treating all stages of chronic hepatitis C: a comprehensive review of clinical and economic evidence. *Infect Dis Ther* 25.10.2016 [Epub ahead of print].
11. Durham DP, Skrip LA, Bruce RD, Vilarinho S, Elbasha EH, Galvani AP et al. The impact of enhanced screening and treatment on hepatitis C in the United States. *Clin Infect Dis* 2016; 62(3): 298-304.
12. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on hepatitis C screening for adults. *CMAJ* 2017; 189(16): E594-E604.

13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Screening for hepatitis C virus: a systematic review [online]. 03.2017 [Zugriff: 10.08.2017]. (CADTH Health Technology Assessments; Band 144). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/HT0014-RE0032_Hep_C_Screening_Report.pdf.
14. Agency for Healthcare Research and Quality. Screening for hepatitis C virus infection [online]. 03.2004 [Zugriff: 10.08.2017]. (AHRQ Systematic Evidence Reviews; Band 24). URL: <https://www.ahrq.gov/downloads/pub/prevent/pdfser/hepcser.pdf>.
15. Moyer VA. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013; 159(5): 349-357.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47(RR-19): 1-39.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR Recomm Rep* 2012; 61(RR-4): 1-32.
18. Etzioni R, Gulati R, Mallinger L, Mandelblatt J. Influence of study features and methods on overdiagnosis estimates in breast and prostate cancer screening. *Ann Intern Med* 2013; 158(11): 831-838.
19. Wiese M, Fischer J, Löbermann M, Göbel U, Grüngreif K, Güthoff W et al. Evaluation of liver disease progression in the German hepatitis C virus (1b)-contaminated anti-D cohort at 35 years after infection. *Hepatology* 2014; 59(1): 49-57.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ledipasvir/Sofosbuvir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-44 [online]. 26.02.2015 [Zugriff: 12.03.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 282). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-44_Ledipasvir-Sofosbuvir_Nutzenbewertung_35a-SGB-V.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertungen; Auftrag A16-48 [online]. 13.10.2016 [Zugriff: 23.11.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 448). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-48_Sofosbuvir-Velpatasvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
22. Wong W, Erman A, Krahn M. Model-based projection of health and economic effect of screening hepatitis C in Canada: 2016 update; final report [online]. 22.11.2016 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <https://canadiantaskforce.ca/wp-content/uploads/2017/04/Wong-Model-PHAC-report-2016-Nov-22.pdf>.
23. Dans LF, Silvestre MA, Dans AL. Trade-off between benefit and harm is crucial in health screening recommendations; part I: general principles. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(3): 231-239.

24. Robert Koch-Institut. Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland: DRUCK-Studie; Infektions- und Verhaltenssurvey bei injizierenden Drogengebrauchenden in Deutschland; Abschlussbericht [online]. 01.02.2016 [Zugriff: 14.08.2017]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/DRUCK-Studie/Abschlussbericht.pdf?__blob=publicationFile.
25. Cousien A, Leclerc P, Morissette C, Bruneau J, Roy E, Tran VC et al. The need for treatment scale-up to impact HCV transmission in people who inject drugs in Montreal, Canada: a modelling study. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1): 162.
26. Martin NK, Hickman M, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Vickerman P. Combination interventions to prevent hcv transmission among people who inject drugs: modeling the impact of antiviral treatment, needle and syringe programs, and opiate substitution therapy. *Clin Infect Dis* 2013; 57(Suppl 2): S39-S45.
27. Martin NK, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson SJ, Lima VD et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology* 2013; 58(5): 1598-1609.
28. Lima VD, Rozada I, Grebely J, Hull M, Lourenco L, Nosyk B et al. Are interferon-free direct-acting antivirals for the treatment of HCV enough to control the epidemic among people who inject drugs? *PLoS One* 2015; 10(12): e0143836.
29. Scott N, Hellard M, McBryde ES. Modeling hepatitis C virus transmission among people who inject drugs: assumptions, limitations and future challenges. *Virulence* 2016; 7(2): 201-208.
30. Chou R, Cottrell EB, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Screening for hepatitis C virus infection in adults: AHRQ publication no. 12(13)-EHC090-EF [online]. 11.2012 [Zugriff: 02.08.2017]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Band 69). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115423/pdf/Bookshelf_NBK115423.pdf.
31. Anderson EM, Mandeville RP, Hutchinson SJ, Cameron SO, Mills PR, Fox R et al. Evaluation of a general practice based hepatitis C virus screening intervention. *Scott Med J* 2009; 54(3): 3-7.
32. Cullen W, Stanley J, Langton D, Kelly Y, Staines A, Bury G. Hepatitis C infection among injecting drug users in general practice: a cluster randomised controlled trial of clinical guidelines' implementation. *Br J Gen Pract* 2006; 56(532): 848-856.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
34. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.

35. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
36. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
37. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44.
38. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche 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.
39. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535.
40. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
41. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
42. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
43. 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.
44. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden: Version 5.0*. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
46. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
47. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. *Am Stat* 1996; 50(1): 63-68.

48. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.
49. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332.
50. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64.
51. Hotelling H. The generalization of student's ratio. *Ann Math Stat* 1931; 2(3): 360-378.
52. Gilead Sciences. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5816 fixed dose combination for 12 weeks in subjects with chronic HCV [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.07.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001683-35.
53. Gilead Sciences. Sofosbuvir/velpatasvir fixed dose combination for 12 weeks in adults with chronic HCV infection: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.07.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02201940>.
54. Gilead Sciences. Sofosbuvir/velpatasvir fixed-dose combination in adults with chronic HCV infection: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.03.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02346721>.
55. Gilead Sciences. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5816 fixed dose combination for 12 weeks in subjects with chronic HCV: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 07.10.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001683-35/results>.
56. Gilead Sciences. Sofosbuvir/velpatasvir fixed dose combination for 12 weeks in adults with chronic HCV infection: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.07.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02201940>.
57. Gilead Sciences. Sofosbuvir/velpatasvir fixed-dose combination in adults with chronic HCV infection: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.03.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02346721>.
58. Merck Sharp & Dohme. A phase III double blind clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 in subjects with chronic HCV GT1, GT4 and GT6 infection with inherited blood disorders with and without HIV co-infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.07.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002356-27.

59. Merck Sharp & Dohme. Grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) combination for chronic hepatitis C virus (HCV) genotypes 1, 4, and 6 (MK-5172-065): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.05.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02252016>.
60. Merck Sharp & Dohme. A phase III double blind clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 in subjects with chronic HCV GT1, GT4 and GT6 infection with inherited blood disorders with and without HIV co-infection: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 15.06.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002356-27/results>.
61. Merck Sharp & Dohme. Grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) combination for chronic hepatitis C virus (HCV) genotypes 1, 4, and 6 (MK-5172-065): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.05.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02252016>.
62. Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of MK-5172/MK-8742 in treatment-naïve subjects with chronic HCV GT1, GT4, GT5, and GT6 infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.07.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000137-22.
63. Merck Sharp & Dohme. Study of efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172)/elbasvir (MK-8742) combination regimen for treatment-naïve participants with chronic hepatitis C Virus genotypes 1, 4, and 6 (MK-5172-060): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.03.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02105467>.
64. Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of MK-5172/MK-8742 in treatment-naïve subjects with chronic HCV GT1, GT4, GT5, and GT6 infection: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 11.09.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000137-22/results>.
65. Merck Sharp & Dohme. Study of efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172)/elbasvir (MK-8742) combination regimen for treatment-naïve participants with chronic hepatitis C virus genotypes 1, 4, and 6 (MK-5172-060): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.03.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02105467>.
66. Merck Sharp & Dohme. A phase II/III randomized clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 in subjects with chronic hepatitis C virus infection and chronic kidney disease [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.07.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003858-25.

67. Merck Sharp & Dohme. Safety and efficacy of grazoprevir (MK-5172) + elbasvir (MK-8742) in participants with chronic hepatitis C and chronic kidney disease (MK-5172-052): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.03.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02092350>.
68. Merck Sharp & Dohme. A phase II/III randomized clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 in subjects with chronic hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 04.09.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003858-25/results>.
69. Merck Sharp & Dohme. Safety and efficacy of grazoprevir (MK-5172) + elbasvir (MK-8742) in participants with chronic hepatitis C and chronic kidney disease (MK-5172-052): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.03.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02092350>.
70. Gilead Sciences. Ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination on cerebral metabolism and neurocognition in treatment-naïve and treatment-experienced participants with chronic genotype 1 HCV infection: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.10.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02219685>.
71. Gilead Sciences. Ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination on cerebral metabolism and neurocognition in treatment-naïve and treatment-experienced participants with chronic genotype 1 HCV infection: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.10.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02219685>.
72. AbbVie. ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 in treatment-naïve and treatment-experienced, non-cirrhotic Asian adults with subgenotype 1b chronic hepatitis C virus (HCV) infection: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.05.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02517515>.
73. Abbott. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 co-administered with ribavirin (RBV) in treatment-naïve adults with genotype 1 chronic hepatitis C virus (HCV) infection (SAPPHIRE-I) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.07.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002019-25.
74. AbbVie. A study to evaluate chronic hepatitis C infection: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.10.2015 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01716585>.

75. AbbVie. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 co-administered with ribavirin (RBV) in treatment-naïve adults with genotype 1 chronic hepatitis C virus (HCV) infection (SAPPHIRE-I): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 22.05.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002019-25/results>.

76. AbbVie. A study to evaluate chronic hepatitis C infection: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.10.2015 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01716585>.

77. Gilead Sciences. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study to investigate the efficacy and safety of GS-7977 + ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and treatment-experienced subjects with chronic genotype 2 or 3 HCV infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.07.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001942-16.

78. Gilead Sciences. Sofosbuvir and ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced subjects with chronic genotype 2 or 3 HCV infection: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.10.2014 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01682720>.

79. Gilead Sciences. Open-label study of sofosbuvir+ribavirin with or without peginterferon alfa-2a in subjects with chronic HCV infection who participated in prior Gilead HCV studies: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.10.2015 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01625338>.

80. Gilead Sciences. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study to investigate the efficacy and safety of GS-7977 + ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and treatment-experienced subjects with chronic genotype 2 or 3 HCV infection: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 22.03.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001942-16/results>.

81. Gilead Sciences. Sofosbuvir and ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced subjects with chronic genotype 2 or 3 HCV infection: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.10.2014 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01682720>.

82. Gilead Sciences. Open-label study of sofosbuvir+ribavirin with or without peginterferon alfa-2a in subjects with chronic HCV infection who participated in prior Gilead HCV studies: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.10.2015 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01625338>.

83. Janssen R&D Ireland. A phase III, open-label trial of TMC435 in combination with peginterferon alpha-2a and ribavirin for HCV genotype-1 infected subjects who participated in the placebo group of a phase II/III TMC435 study (C201, C205, C206, C208, C216 or HPC3007), or who received short-term (up to 14 days) direct-acting antiviral treatment for hepatitis C infection in a selected Tibotec-sponsored phase I study [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.07.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000416-25.
84. Janssen R&D Ireland. A phase III, open-label trial of TMC435 in combination with peginterferon alpha-2a and ribavirin for HCV genotype-1 infected subjects who participated in the placebo group of a phase II/III TMC435 study (C201, C205, C206, C208, C216 or HPC3007), or who received short-term (up to 14 days) direct-acting antiviral treatment for hepatitis C infection in a selected Tibotec-sponsored phase I study: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 19.03.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000416-25/results>.
85. Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of MK-5172/MK-8742 in treatment-naïve subjects with chronic HCV GT1, GT4, GT5, and GT6 infection who are on opiate substitution therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.07.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000343-32.
86. Merck Sharp & Dohme. An efficacy and safety study of grazoprevir (MK-5172) + elbasvir (MK-8742) in the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) genotype (GT)1, 4, or 6 infection in treatment-naïve participants who are on opiate substitution therapy (MK-5172-062) (C-EDGE CO-STAR): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.06.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02105688>.
87. Merck Sharp & Dohme. An efficacy and safety study of grazoprevir (MK-5172) + elbasvir (MK-8742) in the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) genotype (GT)1, 4, or 6 infection in treatment-naïve participants who are on opiate substitution therapy (MK-5172-062): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.06.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02105688>.
88. Intermountain Health Care. Prospective cohort study: to provide evidence & guidance in hepatitis C virus screening, comparing the new birth cohort recommendations from the CDC, versus classical traditional strategies with established risk factors (TPEGHCVS); full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.03.2013 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01813266>.
89. Merck Sharp & Dohme. Study of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in Japanese participants with chronic hepatitis C (MK-5172-058): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.02.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02203149>.

90. Merck Sharp & Dohme. Study of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in Japanese participants with chronic hepatitis C (MK-5172-058): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.02.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02203149>.
91. Merck Sharp & Dohme. Grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) combination in treatment-naïve hepatitis C virus participants (MK-5172-067): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.04.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02251990>.
92. University of California. Impact of hepatitis C virus therapy on central nervous system outcomes: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.04.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02650024>.
93. Hannover Medical School. MHH-HCV-NPM-neuropsychiatric manifestations of HCV-infection during and after treatment with OBV/PTV/r and DSV: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.12.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct03003338>.
94. Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5816 fixed dose combination for 12 weeks in subjects with chronic HCV: study GS-US-342-1138 (ASTRAL-1); final synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
95. Gilead. An open label study of sofosbuvir/GS-5816 fixed-dose combination in subjects with chronic HCV infection: study GS-US-342-1446; final synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
96. Merck Sharp & Dohme. A phase III double-blind clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 in subjects with chronic HCV GT1, GT4, and GT6 infection with inherited blood disorders with and without HIV co-infection: study P065MK5172; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
97. Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of grazoprevir (GZR) and elbasvir (EBR) in treatment-naïve subjects with chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection: study P060V02; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
98. Merck Sharp & Dohme. A phase II/III randomized clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of MK- 5172 and MK-8742 in subjects with chronic hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: study P052V02; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
99. Gilead. A phase 2, single-center, double-blind, placebo-controlled, randomized study to investigate the effect of ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination on cerebral metabolism and neurocognition in treatment-naive and treatment-experienced subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-1445; final synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

100. Abbvie. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 in treatment-naïve and treatment-experienced, non-cirrhotic asian adults with subgenotype 1b chronic hepatitis C virus (HCV) infection: study M13-767; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
101. Abbvie. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 co-administered with ribavirin (RBV) in treatment-naïve adults with genotype 1 chronic hepatitis C virus (HCV) infection (SAPPHIRE-I): study M11-646; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
102. Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of GS-7977 + ribavirin for 12 weeks in treatment naïve and treatment experienced subjects with chronic genotype 2 or 3 HCV infection: study GS-US-334-0133 (VALENCE); final clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
103. Gilead. An open-label study of GS-7977 + ribavirin with or without peginterferon alfa-2a in subjects with chronic HCV infection who participated in prior Gilead HCV studies: study GS-US-334-0109; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
104. Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized multinational clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of MK-5172/MK-8742 in treatment-naïve subjects with chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 infection: study P067V01; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
105. Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of MK-5172/MK-8742 in treatment-naïve subjects with chronic HCV GT1, GT4, and GT6 infection who are on opiate substitution therapy: study P062V01; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
106. Merck Sharp & Dohme. A phase II, randomized clinical trial to study the safety, tolerability, and efficacy of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 in Japanese subjects with chronic hepatitis C and a phase III, randomized placebo-controlled clinical trial to study the safety, tolerability, and efficacy of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 in Japanese subjects with chronic hepatitis C; study P058V02; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
107. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015; 373(27): 2599-2607.
108. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Jacobson I, Agarwal K et al. Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: results from ASTRAL-1 placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2016; 65(1): 33-39.

109. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 163(1): 1-13.
110. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015; 386(10003): 1537-1545.
111. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370(17): 1594-1603.
112. Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell E, Fu R. Treatment for hepatitis C virus infection in adults: AHRQ publication no. 12(13)-EHC113-EF [online]. 11.2012 [Zugriff: 22.11.2017]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Band 76). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0051681/pdf/PubMedHealth_PMH0051681.pdf.
113. Treatment for hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis [online]. 18.04.2017 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <https://canadiantaskforce.ca/wp-content/uploads/2017/04/Hepatitis-C-Treatment-Review-APR-18-2017-V2.pdf>.
114. Liu S, Cipriano LE, Holodniy M, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness analysis of risk-factor guided and birth-cohort screening for chronic hepatitis C infection in the United States. *PLoS One* 2013; 8(3): e58975.
115. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofts N. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999; 30(5): 1299-1301.
116. Fabris P, Tositti G, Giordani MT, Baldo V, Grasso A, Pignattari E et al. Assessing patients' understanding of hepatitis C virus infection and its impact on their lifestyle. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(8): 1161-1170.
117. Trepka MJ, Zhang G, Leguen F, Obiaja K, Malow RM, De la Rosa M. Benefits and adverse effects of hepatitis C screening: early results of a screening program. *J Public Health Manag Pract* 2007; 13(3): 263-269.
118. Coughlan B, Sheehan J, Carr A, Cockram A, Crowe J. Evaluation of a brief group based psychological/educational treatment programme for women with an iatrogenic chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Psychol Med Settings* 2004; 11(4): 303-314.
119. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, Curto TM, Lee WM, Ghany MG et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(10): 877-883.

120. College of Family Physicians of Canada. Primary care management of chronic hepatitis C: professional desk reference 2009 [online]. [Zugriff: 10.08.2017]. URL: www.cfpc.ca/uploadedFiles/Resources/Resource_Items/HEP_C_Guide_eng_2.pdf.
121. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Patient preferences in considering hepatitis C screening and treatment outcomes: phase two [online]. 08.08.2016 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: https://canadiantaskforce.ca/wp-content/uploads/2017/03/CTFPHC_Patient-Preferences_HepC_Report_FinalWebVersion.pdf.
122. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on hepatitis C screening for adults: appendix 3 (as supplied by the authors) CTFPHC hepatitis C FACE survey results [online]. 2017 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <http://www.cmaj.ca/content/cmaj/suppl/2017/04/18/189.16.E594.DC1/161521-guide-3-at.pdf>.
123. Groom H, Dieperink E, Nelson DB, Garrard J, Johnson JR, Ewing SL et al. Outcomes of a hepatitis C screening program at a large urban VA Medical Center. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(1): 97-106.
124. National Institute for Health and Care Excellence. Hepatitis B and C testing: people at risk of infection [online]. 03.2013 [Zugriff: 12.06.2017]. (NICE Public Health Guidelines; Band 43). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph43/resources/hepatitis-b-and-c-testing-people-at-risk-of-infection-pdf-1996356260293>.
125. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection: updated version. Genf: WHO; 2016. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1.
126. Fransen van de Putte DE, Makris M, Fischer K, Yee TT, Kirk L, Van Erpecum KJ et al. Long-term follow-up of hepatitis C infection in a large cohort of patients with inherited bleeding disorders. *J Hepatol* 2014; 60(1): 39-45.
127. 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.
128. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 03.2011 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.
129. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7: 10.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der im Rahmen der fokussierten Recherche eingeschlossenen systematischen Übersichten

Chou R, Cottrell EB, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Screening for hepatitis C virus infection in adults: AHRQ publication no. 12(13)-EHC090-EF [online]. 11.2012 [Zugriff: 02.08.2017]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Band 69). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115423/pdf/Bookshelf_NBK115423.pdf.

A6.2 Liste der eingeschlossenen Studien

ASTRAL-1 / GS-US-342-1446

Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015; 373(27): 2599-2607.

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5816 fixed dose combination for 12 weeks in subjects with chronic HCV: study GS-US-342-1138 (ASTRAL-1); final synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Gilead. An open label study of sofosbuvir/GS-5816 fixed-dose combination in subjects with chronic HCV infection: study GS-US-342-1446; final synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Gilead Sciences. Sofosbuvir/velpatasvir fixed dose combination for 12 weeks in adults with chronic HCV infection: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 27.07.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02201940>.

Gilead Sciences. Sofosbuvir/velpatasvir fixed dose combination for 12 weeks in adults with chronic HCV infection: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 27.07.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02201940>.

Gilead Sciences. Sofosbuvir/velpatasvir fixed-dose combination in adults with chronic HCV infection: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 23.03.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02346721>.

Gilead Sciences. Sofosbuvir/velpatasvir fixed-dose combination in adults with chronic HCV infection: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 23.03.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02346721>.

Gilead Sciences. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5816 fixed dose combination for 12 weeks in subjects with chronic HCV [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 07.07.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001683-35.

Gilead Sciences. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5816 fixed dose combination for 12 weeks in subjects with chronic HCV: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 07.10.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001683-35/results>.

Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Jacobson I, Agarwal K et al. Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: results from ASTRAL-1 placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2016; 65(1): 33-39.

C-EDGE InhBD

Merck Sharp & Dohme. A phase III double-blind clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 in subjects with chronic HCV GT1, GT4, and GT6 infection with inherited blood disorders with and without HIV co-infection: study P065MK5172; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Merck Sharp & Dohme. A phase III double blind clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 in subjects with chronic HCV GT1, GT4 and GT6 infection with inherited blood disorders with and without HIV co-infection: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 15.06.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002356-27/results>.

Merck Sharp & Dohme. A phase III double blind clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 in subjects with chronic HCV GT1, GT4 and GT6 infection with inherited blood disorders with and without HIV co-infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.07.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002356-27.

Merck Sharp & Dohme. Grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) combination for chronic hepatitis C virus (HCV) genotypes 1, 4, and 6 (MK-5172-065): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.05.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02252016>.

Merck Sharp & Dohme. Grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) combination for chronic hepatitis C virus (HCV) genotypes 1, 4, and 6 (MK-5172-065): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.05.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02252016>.

C-EDGE TN

Merck Sharp & Dohme. Study of efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172)/elbasvir (MK-8742) combination regimen for treatment-naïve participants with chronic hepatitis C Virus genotypes 1, 4, and 6 (MK-5172-060): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.03.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02105467>.

Merck Sharp & Dohme. Study of efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172)/elbasvir (MK-8742) combination regimen for treatment-naïve participants with chronic hepatitis C virus genotypes 1, 4, and 6 (MK-5172-060): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.03.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02105467>.

Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of MK-5172/MK-8742 in treatment-naïve subjects with chronic HCV GT1, GT4, GT5, and GT6 infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.07.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000137-22.

Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of MK-5172/MK-8742 in treatment-naïve subjects with chronic HCV GT1, GT4, GT5, and GT6 infection: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 11.09.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000137-22/results>.

Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of grazoprevir (GZR) and elbasvir (EBR) in treatment-naïve subjects with chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection: study P060V02; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 163(1): 1-13.

C-SURFER

Merck Sharp & Dohme. Safety and efficacy of grazoprevir (MK-5172) + elbasvir (MK-8742) in participants with chronic hepatitis C and chronic kidney disease (MK-5172-052): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.03.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02092350>.

Merck Sharp & Dohme. Safety and efficacy of grazoprevir (MK-5172) + elbasvir (MK-8742) in participants with chronic hepatitis C and chronic kidney disease (MK-5172-052): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.03.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02092350>.

Merck Sharp & Dohme. A phase II/III randomized clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 in subjects with chronic hepatitis C virus infection and chronic kidney disease [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.07.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003858-25.

Merck Sharp & Dohme. A phase II/III randomized clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 in subjects with chronic hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 04.09.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003858-25/results>.

Merck Sharp & Dohme. A phase II/III randomized clinical trial to study the efficacy and safety of the combination regimen of MK- 5172 and MK-8742 in subjects with chronic hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: study P052V02; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. Lancet 2015; 386(10003): 1537-1545.

GS-US-337-1445

Gilead. A phase 2, single-center, double-blind, placebo-controlled, randomized study to investigate the effect of ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination on cerebral metabolism and neurocognition in treatment-naïve and treatment-experienced subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-1445; final synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Gilead Sciences. Ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination on cerebral metabolism and neurocognition in treatment-naïve and treatment-experienced participants with chronic genotype 1 HCV infection: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.10.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02219685>.

Gilead Sciences. Ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination on cerebral metabolism and neurocognition in treatment-naïve and treatment-experienced participants with chronic genotype 1 HCV infection: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.10.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02219685>.

ONYX-I

AbbVie. ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 in treatment-naïve and treatment-experienced, non-cirrhotic Asian adults with subgenotype 1b chronic hepatitis C virus (HCV) infection: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.05.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct02517515>.

AbbVie. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 in treatment-naïve and treatment-experienced, non-cirrhotic asian adults with subgenotype 1b chronic hepatitis C virus (HCV) infection: study M13-767; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

SAPPHIRE-I

Abbott. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 co-administered with ribavirin (RBV) in treatment-naïve adults with genotype 1 chronic hepatitis C virus (HCV) infection (SAPPHIRE-I) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.07.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002019-25.

AbbVie. A study to evaluate chronic hepatitis C infection: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.10.2015 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01716585>.

AbbVie. A study to evaluate chronic hepatitis C infection: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.10.2015 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01716585>.

AbbVie. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 co-administered with ribavirin (RBV) in treatment-naïve adults with genotype 1 chronic hepatitis C virus (HCV) infection (SAPPHIRE-I): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 22.05.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002019-25/results>.

Abbvie. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 co-administered with ribavirin (RBV) in treatment-naïve adults with genotype 1 chronic hepatitis C virus (HCV) infection (SAPPHIRE-I): study M11-646; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014; 370(17): 1594-1603.

VALENCE / GS-US-334-0109

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of GS-7977 + ribavirin for 12 weeks in treatment naïve and treatment experienced subjects with chronic genotype 2 or 3 HCV infection: study GS-US-334-0133 (VALENCE); final clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Gilead. An open-label study of GS-7977 + ribavirin with or without peginterferon alfa-2a in subjects with chronic HCV infection who participated in prior Gilead HCV studies: study GS-US-334-0109; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Gilead Sciences. Sofosbuvir and ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced subjects with chronic genotype 2 or 3 HCV infection: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.10.2014 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01682720>.

Gilead Sciences. Sofosbuvir and ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced subjects with chronic genotype 2 or 3 HCV infection: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.10.2014 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01682720>.

Gilead Sciences. Open-label study of sofosbuvir+ribavirin with or without peginterferon alfa-2a in subjects with chronic HCV infection who participated in prior Gilead HCV studies: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.10.2015 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/Nct01625338>.

Gilead Sciences. Open-label study of sofosbuvir+ribavirin with or without peginterferon alfa-2a in subjects with chronic HCV infection who participated in prior Gilead HCV studies: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.10.2015 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01625338>.

Gilead Sciences. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study to investigate the efficacy and safety of GS-7977 + ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and treatment-experienced subjects with chronic genotype 2 or 3 HCV infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.07.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001942-16.

Gilead Sciences. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study to investigate the efficacy and safety of GS-7977 + ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and treatment-experienced subjects with chronic genotype 2 or 3 HCV infection: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 22.03.2016 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001942-16/results>.

A6.3 Liste der im Rahmen der fokussierten Recherche ausgeschlossenen systematischen Übersichten

Nicht SRa1/SRb1

1. Aspinall EJ, Doyle JS, Corson S, Hellard ME, Hunt D, Goldberg D et al. Targeted hepatitis C antibody testing interventions: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2015; 30(2): 115-129.
2. Bansal S, Singal AK, McGuire BM, Anand BS. Impact of all oral anti-hepatitis C virus therapy: a meta-analysis. *World J Hepatol* 2015; 7(5): 806-813.
3. Borba HH, Wiens A, Steimbach LM, Perlin CM, Tonin FS, Pedroso MLA et al. Network meta-analysis of first- and second-generation protease inhibitors for chronic hepatitis C genotype 1: efficacy based on RVR and SVR 24. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 73(1): 1-14.

4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Direct acting antivirals for chronic hepatitis C genotype 1 in select populations: emerging evidence of clinical effectiveness and safety; rapid response report [online]. 28.04.2014 [Zugriff: 06.01.2017]. URL: <https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/may-2014/RB0673%20DAAs%20for%20select%20populations%20Final.pdf>.
5. Druyts E, Lorenzi M, Toor K, Thorlund K, Mills EJ. Network meta-analysis of direct-acting antivirals in combination with peginterferon-ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 infection. *QJM* 2015; 108(4): 299-306.
6. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlilil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA* 2014; 312(6): 631-640.
7. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Teo CG et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR Recomm Rep* 2012; 61(RR-4): 1-32.
8. Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakkestian A, Teerawattananon Y. Efficacy of second generation direct-acting antiviral agents for treatment naïve hepatitis C genotype 1: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(12): e0145953.
9. Taieb V, Pacou M, Ho S, Pettre S, Van Sanden S, Pisini M et al. A network meta-analysis to compare simeprevir with boceprevir and telaprevir in combination with peginterferon-alpha and ribavirin in patients infected with genotype 1 hepatitis C virus. *J Med Econ* 2015; 18(10): 787-796.

Nicht SRa2/SRb2

1. Meyer JP, Moghimi Y, Marcus R, Lim JK, Litwin AH, Altice FL. Evidence-based interventions to enhance assessment, treatment, and adherence in the chronic hepatitis C care continuum. *International Journal of Drug Policy* 2015; 26(10): 922-935.

Nicht SRa3/SRb3

1. Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell E, Fu R. Treatment for hepatitis C virus infection in adults: AHRQ publication no. 12(13)-EHC113-EF [online]. 11.2012 [Zugriff: 06.01.2017]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Band 76). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0051681/pdf/PubMedHealth_PMH0051681.pdf.
2. Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell EB, Fu R. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 158(2): 114-123.
3. Jhaveri M, Procaccini N, Kowdley KV. Update on hepatitis C treatment: systematic review of clinical trials. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2016; 63(1): 62-73.

4. John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions Communications Science. Comparative effectiveness of treatments for chronic hepatitis C virus infection in adults: AHRQ publication no. 12-EHC113-3 [online]. 10.2012 [Zugriff: 06.01.2017]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115130/pdf/Bookshelf_NBK115130.pdf.

Nicht SRa4/SRb4

1. Chou R, Cottrell EB, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Screening for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013; 158(2): 101-108.

2. Ferreira VL, Assis Jarek NA, Tonin FS, Borba HHI, Wiens A, Pontarolo R. Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2016; 41(5): 478-485.

3. Zuure FR, Urbanus AT, Langendam MW, Helsper CW, Van den Berg CHSB, Davidovich U et al. Outcomes of hepatitis C screening programs targeted at risk groups hidden in the general population: a systematic review. *BMC Public Health* 2014; 14: 66.

Nicht SRa5/SRb5

1. Gerkens S, Martin N, Thiry N, Hulstaert F. Hepatitis C: screening and prevention [online]. 12.11.2014 [Zugriff: 06.01.2017]. (KCE Reports; Band 173). URL: http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_173A_hepatitis_C_2.pdf.

2. Hesamizadeh K, Sharafi H, Rezaee-Zavareh MS, Behnavi B, Alavian SM. Next steps toward eradication of hepatitis C in the era of direct acting antivirals. *Hepat Mon* 2016; 16(4): e37089.

3. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Ward JW. Hepatitis C virus testing of persons born during 1945-1965: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2012; 157(11): 817-822.

Nicht SRa8/SRb8

1. John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science. Screening for hepatitis C virus infection in adults: AHRQ publication no. 12(13)-EHC090-3 [online]. 09.2013 [Zugriff: 06.01.2017]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164541/pdf/Bookshelf_NBK164541.pdf.

2. Williams D, Pitre E, Ford C, Polisena J, Weeks L. Screening for hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis; project protocol [online]. 12.2015 [Zugriff: 06.01.2017]. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/RE0032_Hep_C_Screening_Protocol.pdf.

A6.4 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht INS1/INTa1/INTb1

1. Dore GJ, Lawitz E, Hézode C, Shafran SD, Ramji A, Tatum HA et al. Daclatasvir plus peginterferon and ribavirin is noninferior to peginterferon and ribavirin alone, and reduces the duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection. *Gastroenterology* 2015; 148(2): 355-366.e1.
2. Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology* 2013; 58(6): 1918-1929.
3. Gopalakrishnan S, Khatri A, Mensing S, Redman R, Menon R, Zha J. Exposure-response relationship for ombitasvir and paritaprevir/ritonavir in hepatitis C virus subgenotype 1b-infected Japanese patients in the phase 3 randomized GIFT-I study. *Adv Ther* 2016; 33(4): 670-683.
4. Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanou T, Tsubouchi H, Yatsushashi H et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol* 2014; 61(2): 219-227.
5. Hézode C, Alric L, Brown A, Hassanein T, Rizzetto M, Buti M et al. Randomized controlled trial of the NS5A inhibitor daclatasvir plus pegylated interferon and ribavirin for HCV genotype-4 (COMMAND-4). *Antivir Ther* 2016; 21(3): 195-205.
6. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2015; 64(6): 948-956.
7. Izumi N, Yokosuka O, Kawada N, Osaki Y, Yamamoto K, Sata M et al. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C genotype 1. *Antivir Ther* 2014; 19(5): 501-510.
8. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV et al. Erratum: "Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial" (*Lancet* 2014; 384(9941): 403-413). *Lancet* 2016; 387(10030): 1816.
9. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384(9941): 403-413.
10. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368(20): 1867-1877.

11. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(5): 401-408.
12. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368(20): 1878-1887.
13. Manns M, Marcellin P, Poordad F, De Araujo ES, Buti M, Horsmans Y et al. Erratum: "Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial" (*Lancet* 2014; 384(9941): 414-426). *Lancet* 2016; 387(10030): 1816.
14. Manns M, Marcellin P, Poordad F, De Araujo ES, Buti M, Horsmans Y et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384(9941): 414-426.
15. McPhee F, Hernandez D, Zhou N, Yu F, Ueland J, Monikowski A et al. Virological escape in HCV genotype-1-infected patients receiving daclatasvir plus ribavirin and peginterferon alfa-2a or alfa-2b. *Antivir Ther* 2014; 19(5): 479-490.
16. Pol S, Ghalib RH, Rustgi VK, Martorell C, Everson GT, Tatum HA et al. Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(9): 671-677.
17. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, Nelson DR, Dejesus E, McHutchison JG et al. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naive patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial. *J Hepatol* 2013; 58(4): 663-668.
18. Scott J, Rosa K, Fu M, Cerri K, Peeters M, Beumont M et al. Fatigue during treatment for hepatitis C virus: results of self-reported fatigue severity in two phase IIb studies of simeprevir treatment in patients with hepatitis C virus genotype 1 infection. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 465.
19. Suzuki F, Toyota J, Ikeda K, Chayama K, Mochida S, Hayashi N et al. A randomized trial of daclatasvir with peginterferon alfa-2b and ribavirin for HCV genotype 1 infection. *Antivir Ther* 2014; 19(5): 491-499.
20. Wei L, Han T, Yang D, Heo J, Shang J, Cheng J et al. Simeprevir plus peginterferon/ribavirin for HCV genotype 1-infected treatment-naive patients in China and South Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31(5): 912-920.

Nicht INS2/INTa2/INTb2

1. Deterding K, Grüner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(6): 497-506.
2. Kumada H, Chayama K, Rodrigues L Jr, Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology* 2015; 62(4): 1037-1046.

Nicht INS3/INTa3/INTb3

1. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370(21): 1983-1992.
2. Frimpong JA, D'Aunno T, Perlman DC, Strauss SM, Mallow A, Hernandez D et al. On-site bundled rapid HIV/HCV testing in substance use disorder treatment programs: study protocol for a hybrid design randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17(1): 117.
3. Masson CL, Delucchi KL, McKnight C, Hetteema J, Khalili M, Min A et al. A randomized trial of a hepatitis care coordination model in methadone maintenance treatment. *Am J Public Health* 2013; 103(10): e81-e88.
4. Merchant RC, DeLong AK, Liu T, Baird JR. Factors influencing uptake of rapid HIV and hepatitis C screening among drug misusing adult emergency department patients: implications for future HIV/HCV screening interventions. *AIDS Behav* 2015; 19(11): 2025-2035.
5. Younossi ZM, Stepanova M, Zeuzem S, Dusheiko G, Esteban R, Hezode C et al. Patient-reported outcomes assessment in chronic hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin: the VALENCE study. *J Hepatol* 2014; 61(2): 228-234.
6. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014; 370(21): 1993-2001.

Nicht INS4/INTa4/INTb4

1. Brady JE, Liffmann DK, Yartel A, Kil N, Federman AD, Kannry J et al. Uptake of hepatitis C screening, characteristics of patients tested, and intervention costs in the BEST-C study. *Hepatology* 2017; 65(1): 44-53.
2. Craine N, Whitaker R, Perrett S, Zou L, Hickman M, Lyons M. A stepped wedge cluster randomized control trial of dried blood spot testing to improve the uptake of hepatitis C antibody testing within UK prisons. *Eur J Public Health* 2015; 25(2): 351-357.

Nicht INS5/INTa5/INTb5

1. Simeprevir for hepatitis C. *Aust Prescr* 2015; 38(2): 64-70.
2. Allen JI. Hepatitis C screening and evaluation: clinical decision tool. *Gastroenterology* 2013; 145(5): 1144-1145.
3. Campos-Outcalt D. Hepatitis C: new CDC screening recommendations. *J Fam Pract* 2012; 61(12): 744-746.

4. Cha A, Budovich A. Sofosbuvir: a new oral once-daily agent for the treatment of hepatitis C virus infection. *P T* 2014; 39(5): 345-352.
5. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O et al. Elbasvir-grazoprevir to treat hepatitis C virus infection in persons receiving opioid agonist therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016; 165(9): 625-634.
6. Ferguson MC. Randomised controlled trial: Sofosbuvir with ribavirin is safe and effective in hepatitis C genotype 1 with unfavourable pretreatment characteristics. *Evid Based Med* 2014; 19(3): 90.
7. Garcia-Alonso FJ, Bonillo-Cambrodon D, Bermejo A, Garcia-Martinez J, Hernandez-Tejero M, Valer Lopez Fando P et al. Acceptance, yield and feasibility of attaching HCV birth cohort screening to colorectal cancer screening in Spain. *Dig Liver Dis* 2016; 48(10): 1237-1242.
8. Gentile I, Borgia G. Ledipasvir/sofosbuvir administration achieves very high rate of viral clearance in patients with HCV genotype 1 infection without cirrhosis, regardless of ribavirin co-administration or length of treatment. *Evid Based Med* 2014; 19(6): 223-224.
9. Kautz A, Chavdarova L, Walker M. Improved hepatitis C screening and treatment in people who inject drugs should be a priority in Europe. *BMC Infect Dis* 2014; 14(Suppl 6): S3.
10. Kumada H, Suzuki Y, Karino Y, Chayama K, Kawada N, Okanou T et al. The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study. *J Gastroenterol* 2016; 52(4): 520-533.
11. Marino Z, Van Bommel F, Forns X, Berg T. New concepts of sofosbuvir-based treatment regimens in patients with hepatitis C. *Gut* 2014; 63(2): 207-215.
12. Martel-Laferrrière V. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin eliminates viraemia in most patients with HCV infection with cirrhosis. *Evid Based Med* 2015; 20(1): 6.
13. Norton BL, Southern WN, Steinman M, Smith BD, Deluca J, Rosner Z et al. No differences in achieving hepatitis C virus care milestones between patients identified by birth cohort or risk-based screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(9): 1356-1360.
14. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, L. H, Nelson A et al. Erratum: "Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial" (*JAMA* 2013; 210(8): 804-811). *JAMA* 2013; 310(18): 1987.
15. Rolland S, Vachon ML. Sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection. *CMAJ* 2015; 187(3): 203-204.
16. White DAE, Anderson ES, Pfeil SK, Deering LJ, Todorovic T, Trivedi TK. Hepatitis C virus screening and emergency department length of stay. *PLoS One* 2016; 11(10): e0164831.

17. White DAE, Anderson ES, Pfeil SK, Trivedi TK, Alter HJ. Results of a rapid hepatitis C virus screening and diagnostic testing program in an urban emergency department. *Ann Emerg Med* 2016; 67(1): 119-128.
18. Wray CM, Davis AM. Screening for hepatitis C. *JAMA* 2015; 313(18): 1855-1856.
19. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Gane E, Jacobson IM, Lawitz E et al. Minimal impact of sofosbuvir and ribavirin on health related quality of life in chronic hepatitis C (CH-C). *J Hepatol* 2014; 60(4): 741-747.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien für die fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations October 27, 2016,
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to October Week 3 2016,
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update October 27, 2016,
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print October 28, 2016

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [127] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Hepatitis C/
2	(hepatitis adj1 c).ti,ab.
3	or/1-2
4	(screening* or testing* or detection*).ti,ab.
5	exp Antiviral Agents/
6	antiviral*.ti,ab.
7	or/5-6
8	cochrane database of systematic reviews.jn.
9	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
10	meta analysis.pt.
11	or/8-10
12	and/3-4,11
13	and/3,7,11
14	or/12-13
15	limit 14 to yr="2011 -Current"
16	limit 15 to (english or german)
17	exp animals/ not humans.sh.
18	16 not 17

2. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (hepatitis C[TIAB])
#2	Search (screening* [TIAB] OR testing* [TIAB] OR detection* [TIAB])
#3	Search antiviral* [TIAB]
#4	Search (search[tiab] or meta analysis[tiab] or MEDLINE[tiab] or systematic review[tiab])
#5	Search #1 and #2 and #4
#6	Search #1 and #3 and #4
#7	Search #5 or #6
#8	Search #7 NOT Medline[sb]
#9	Search #8 AND ("2011/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 10 of 12, October 2016
- Database of Abstracts of Reviews of Effects: Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database: Issue 3 of 4, July 2016

ID	Search
#1	[mh "Hepatitis C "]
#2	(hepatitis near/1 c):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	(screening* or testing* or detection*):ti,ab
#5	[mh "Antiviral Agents "]
#6	antiviral*:ti,ab
#7	#5 or #6
#8	#3 and (#4 or #7)
#9	[mh "Hepatitis C "]
#10	(hepatitis near/1 c)
#11	#9 or #10

ID	Search
#12	(screening* or testing* or detection*)
#13	[mh "Antiviral Agents "]
#14	antiviral*
#15	#13 or #14
#16	#11 and (#12 or #15) Publication Year from 2011 to 2016, in Other Reviews and Technology Assessments

A7.2 Suchstrategien für die Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2017 January 24

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Wong [127] – High sensitivity strategy
- Wong [127] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp hepatitis C/
2	(hepatitis adj3 c).ti,ab.
3	or/1-2
4	(screening* or testing* or detection*).ti,ab.
5	and/3-4
6	random*.tw.
7	clinical trial*.mp.
8	exp health care quality/
9	or/6-8
10	and/5,9
11	limit 10 to yr="2012 -Current"
12	(daclatasvir* or ledipasvir* or sofosbuvir* or ombitasvir* or paritaprevir* or ritonavir* or dasabuvir* or velpatasvir* or simeprevir*).mp.
13	and/3,12
14	(random* or double-blind*).tw.
15	placebo*.mp.
16	or/14-15

#	Searches
17	and/13,16
18	or/11,17
19	18 not (conference abstract or conference review or editorial).pt.
20	19 not medline*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations January 24, 2017
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to December Week 1 2016
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update December 07, 2016
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print January 24, 2017

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Lefebvre [128] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: precision-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Hepatitis C/
2	(hepatitis adj3 c).ti,ab.
3	or/1-2
4	(screening* or detection* or testing*).ti,ab.
5	3 and 4
6	limit 5 to yr="2012 -Current"
7	(daclatasvir* or ledipasvir* or sofosbuvir* or ombitasvir* or paritaprevir* or ritonavir* or dasabuvir* or velpatasvir* or simeprevir*).mp.
8	3 and 7
9	or/6,8
10	randomized controlled trial.pt.
11	controlled clinical trial.pt.
12	(randomized or placebo or randomly).ab.
13	trial.ti.
14	clinical trials as topic.sh.
15	or/10-14
16	exp animals/ not humans.sh.
17	15 not 16

#	Searches
18	9 and 17
19	18 not (comment or editorial).pt.

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search hepatitis c[TIAB]
#2	Search (screening*[TIAB] OR testing*[TIAB] OR detection*[TIAB])
#3	Search (#1 AND #2)
#4	Search (#1 AND #2) Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2017/12/31
#5	Search (daclatasvir* or ledipasvir* or sofosbuvir* or ombitasvir* or paritaprevir* or ritonavir* or dasabuvir* or velpatasvir* or simeprevir*)
#6	Search (#1 AND #5)
#7	Search (#4 OR #6)
#8	Search (clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti])
#9	Search (#7 AND #8)
#10	Search (#9 not medline[SB])

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 11 of 12, November 2016

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees
#2	(hepatitis near/3 c):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	(screening* or detection* or testing*):ti,ab
#5	#3 and #4 Publication Year from 2012 to 2017, in Trials
#6	daclatasvir* or ledipasvir* or sofosbuvir* or ombitasvir* or paritaprevir* or ritonavir* or dasabuvir* or velpatasvir* or simeprevir*
#7	#3 and #6 in Trials
#8	#5 or #7

A7.3 Suchstrategien für die Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken – Ergänzungsrecherche Elbasvir/Grazoprevir

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2017 February 13

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Wong [127] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp hepatitis C/
2	(hepatitis adj3 c).ti,ab.
3	or/1-2
4	(elbasvir* and grazoprevir*).mp.
5	and/3-4
6	(random* or double-blind*).tw.
7	placebo*.mp.
8	or/6-7
9	and/5,8
10	9 not (conference abstract or conference review or editorial).pt.
11	10 not medline*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations February 13, 2017
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to February Week 1 2017
- MEDLINE(R) Daily Update February 13, 2017
- MEDLINE(R) Epub Ahead of Print February 13, 2017

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Lefebvre [128] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: precision-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Hepatitis C/
2	(hepatitis adj3 c).ti,ab.
3	or/1-2
4	(elbasvir* and grazoprevir*).mp.
5	3 and 4
6	randomized controlled trial.pt.
7	controlled clinical trial.pt.
8	(randomized or placebo or randomly).ab.
9	trial.ti.
10	clinical trials as topic.sh.
11	or/6-10
12	exp animals/ not humans.sh.
13	11 not 12
14	5 and 13
15	14 not (comment or editorial).pt.

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search hepatitis c[TIAB]
#2	Search (elbasvir* AND grazoprevir*)
#3	Search (#1 AND #2)
#4	Search (clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti])
#5	Search (#3 AND #4)
#6	Search (#5 not medline[SB])

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 11 of 12, November 2016

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees
#2	(hepatitis near/3 c):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	elbasvir* and grazoprevir*
#5	#3 and #4 in Trials

A7.4 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
hepatitis c [DISEASE] AND (daclatasvir OR ledipasvir OR sofosbuvir OR ombitasvir OR paritaprevir OR ritonavir OR dasabuvir OR velpatasvir OR simeprevir) [TREATMENT]
hepatitis c [DISEASE] AND (screening OR testing OR detection) [TREATMENT] AND ("01/01/2012" : "01/31/2017") [FIRST-RECEIVED-DATE]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- Eingabeoberfläche: Basic Search und Advanced Search

Suchstrategie

hepatitis c AND (daclatasvir OR ledipasvir OR sofosbuvir OR ombitasvir OR paritaprevir OR ritonavir OR dasabuvir OR velpatasvir OR simeprevir)

hepatitis c AND (screening OR testing OR detection); Select data range: 2012-01-01 to 2017-01-31

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie

hepatitis c [CONDITION] AND (daclatasvir OR DCV OR ledipasvir OR LDV OR sofosbuvir OR SOF OR ombitasvir OR OBV OR paritaprevir OR PTV OR ritonavir OR RTV OR dasabuvir OR DSV OR velpatasvir OR VEL OR simeprevir OR SMV) [TREATMENT] [Recruitment status is ALL]

hepatitis c [CONDITION] AND (screening OR testing OR detection) [INTERVENTION] [Recruitment status is ALL]; Date of registration is between 01/01/2012 and 31/01/2017

A7.5 Suche in Studienregistern – Ergänzungsrecherche Elbasvir/Grazoprevir

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie

hepatitis c [DISEASE] AND (elbasvir AND grazoprevir) [TREATMENT]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- Eingabeoberfläche: Basic Search und Advanced Search

Suchstrategie
hepatitis c AND (Elbasvir OR MK-8742) AND (Grazoprevir OR MK-5172)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
hepatitis c [CONDITION] (elbasvir OR EBR OR grazoprevir OR GZR) [TREATMENT] [Recruitment status is ALL]

A8 Die Bewertung der Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche¹

Publikation	Bewertungskriterium	Ja / Nein / k. A.
Chou et al. 2012 [30]	1. Wurden mindestens 2 verschiedene Suchquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)? Bitte alle genannten benennen	Ja, 1. Suchquelle: Bibliografische Datenbanken MEDLINE, Embase, Scopus, PsycINFO, Cochrane Library (CDSR, DARE, Central) 2. Suchquelle: Studienregister ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials, Clinical Trial Results, and WHO Trial.Registries 3. Suchquelle: Zulassungsbehörden Drugs@FDA, European Public Assessment Reports (EMA) 4. Suchquelle: Forschungsdatenbanken NIHRePORTER, HSRProj, AHRQ GOLD 5. Suchquelle: Sichtung von Referenzlisten
	2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht? Bitte alle genannten benennen	Ja, MEDLINE, EMBASE, Scopus, PsycINFO, Cochrane Library
	3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt? Bitte benennen	Ja, 1947 bis Mai 2012 (MEDLINE, Embase, Scopus, PsycInfo)
	4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	Ja, ausführliche Darstellung der Suchstrategien im Anhang
	Bewertung (1.–4. Fragen mit ja: umfassend; mindestens eine Frage mit nein: fraglich)	Umfassend
k. A.: keine Angabe		

¹ Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung erfolgte in Anlehnung an AMSTAR, Item 3 [129].