

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4A

*Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen
12 und <18 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.08.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	12
4.2 Methodik	22
4.2.1 Fragestellung	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	24
4.2.3 Informationsbeschaffung	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	32
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	37
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	41
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	41
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	43
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	45
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	45
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	46
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	49
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	50
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	52
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	53
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	53
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	55
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	56
4.3.2 Weitere Unterlagen	56
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	56

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	56
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	57
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	57
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	57
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	60
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	60
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	60
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	60
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	61
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	61
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	62
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	62
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	63
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	63
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	65
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	68
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	69
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	69
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	75
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	76
4.3.2.3.3.1	SVR12 – weitere Untersuchungen	76
4.3.2.3.3.2	UE – weitere Untersuchungen	79
4.3.2.3.3.3	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	82
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	84
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	85
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	85
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	87
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	94
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	94
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	94
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	94
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	95
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	95
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien	97
4.7	Referenzliste	97
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		103
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern		110
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		115

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 127
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 191
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten..... 198

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich der Fixkombination LDV/SOF zur zVT bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren (RCT).....	25
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für Studien zu der Fixkombination LDV/SOF bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren (nicht-randomisierte Studien)	27
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM.....	46
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM.....	46
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zbAM	49
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zbAM.....	50
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM	51
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM.....	52
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM.....	52
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM	52
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM.....	53
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	54
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zbAM.....	54
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zbAM	55
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	57
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	58
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	58
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	59
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	61
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	61
Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	62
Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zbAM.....	64

Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zbAM.....	65
Tabelle 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zbAM.....	68
Tabelle 4-26: Studienpool – Studien mit dem zbAM	69
Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM	70
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	71
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM	72
Tabelle 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	76
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	76
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts SVR12 – weitere Untersuchungen	77
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SVR12 in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM.....	77
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM.....	78
Tabelle 4-35: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen	79
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM.....	80
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM.....	81
Tabelle 4-38: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM.....	83
Tabelle 4-39: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	94
Tabelle 4-40 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 28. Juni 2017	104
Tabelle 4-41 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 bis heute: 28. Juni 2017	105
Tabelle 4-42 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 28. Juni 2017.....	106
Tabelle 4-43 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 28. Juni 2017	107
Tabelle 4-44 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 bis heute: 28. Juni 2017	108
Tabelle 4-45 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 28. Juni 2017.....	109

Tabelle 4-46: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM.....	127
Tabelle 4-47: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM.....	127
Tabelle 4-48: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM.....	156
Tabelle 4-49: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM.....	156
Tabelle 4-50 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G337-1116 (Gruppe 1)....	191
Tabelle 4-51 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G337-1116 (Gruppe 1)	199

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM	47
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM LDV/SOF bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren	48
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	66
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM LDV/SOF bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren	67
Abbildung 5: Flow Chart für Studie G337-1116 (Gruppe 1)	197

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AUC _{tau}	Area Under the Plasma/Serum Concentration versus Time Curve Over the Dosing Interval
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CHC	Chronische Hepatitis C
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GCSF	Granulozyten-Kolonie-Stimulierender Faktor (Granulocyte Colony Stimulating Factor)
GT	Genotyp
HAV	Hepatitis A-Virus
HBV	Hepatitis B-Virus
HC	Hepatitis C
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
i.v.	Intravenös
I.E.	Internationale Einheit

Abkürzung	Bedeutung
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IEC	Independent Ethics Committee
IFN	Interferon
INR	International Normalized Ratio
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
komp.	Kompensiert
LDV	Ledipasvir
LLOQ	Untere Quantifizierungsgrenze (Lower Limit of Quantitation)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten mit (mindestens einem) Ereignis
NS	Nichtstruktur-Protein
PEG-IFN	Peginterferon alfa
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Term
RBV	Ribavirin
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SOF	Sofosbuvir
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
TE	Therapieerfahren
TN	Therapienaiv
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
VEL	Velpatasvir
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Fixkombination Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) vom Genotyp (GT) 1, 4, 5 oder 6 bei Patienten ohne, mit kompensierter oder mit dekomensierter Zirrhose sowie bei Patienten nach Lebertransplantation und für die Behandlung der CHC vom GT 3 bei Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

LDV/SOF besteht aus dem Nichtstruktur-Protein (NS)5B-Polymerase-Inhibitor SOF und dem NS5A-Inhibitor LDV und wird bei Jugendlichen oral einmal täglich mit einer Dosis von SOF 400 mg und von LDV 90 mg über 12 Wochen verabreicht.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 9. Februar 2017 (Beratungsanforderung 2016-B-173) wurde die zVT für jugendliche Patienten mit einer Hepatitis C Virus (HCV)-GT 1-Infektion vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wie folgt festgelegt:

- Therapienaive Jugendliche: Kombination aus Peginterferon alfa (PEG-IFN) und Ribavirin (RBV) (PEG-IFN+RBV)
- Therapieerfahrene Jugendliche: Best Supportive Care (BSC)

Durch die seitens der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im Rahmen des aktuellen Zulassungsverfahrens vorgenommene Ausweitung des Anwendungsgebiets auf die HCV-GT 3, 4, 5 und 6 ergibt sich keine Änderung der zVT, da PEG-IFN+RBV die bisher einzige zugelassene Therapiemöglichkeit für jugendliche Patienten mit einer CHC darstellt und pangenotypisch¹ wirksam ist. Des Weiteren wird die Übertragbarkeit der zVT durch die Festlegung der zVT für SOF in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der CHC bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren bestätigt – hier hat der G-BA für die HCV-GT 2 und 3 ebenfalls die hier genannten zVT vergeben.

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens der Fixkombination LDV/SOF wird die bestmögliche Evidenz herangezogen: Zunächst wird nach verfügbaren randomisierten kontrollierten Studien (RCT) gesucht, da diese die höchste Evidenzstufe und somit die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Werden bei der Recherche nach RCT keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert, werden auch Studien mit geringerem Evidenzgrad herangezogen.

¹ PEG-IFN-2a ist HCV-GT unabhängig zugelassen, während die Dosierungsempfehlung in der Fachinformation von PEG-IFN-2b auf die HCV-GT 1-4 begrenzt ist.

Die Nutzenbewertung erfolgt, sofern verfügbar, anhand der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität (z. B. dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende [SVR12]), unerwünschte Ereignisse (UE) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL).

Datenquellen

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens wird die beste verfügbare Evidenz herangezogen. Im vorliegenden Dossier ist die beste verfügbare Evidenz die noch laufende, nicht-randomisierte, multizentrische klinische Phase-II-Studie GS-US-337-1116, im Folgenden als G337-1116 bezeichnet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Einschlusskriterien für die einzuschließenden Studien werden für die untersuchte Population wie folgt definiert:

- Population: Jugendliche (12 bis <18 Jahre) vom HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 ohne, mit kompensierter oder mit dekomensierter Zirrhose sowie nach Lebertransplantation und Jugendliche vom HCV-GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung
- Intervention: LDV/SOF±RBV gemäß Fachinformation
- Vergleichstherapie:
 - Therapienaive Patienten: PEG-IFN+RBV
 - Therapieerfahrene Patienten: BSC
- Endpunkte: Mortalität, Morbidität (z. B. SVR12), UE, HRQoL
- Studientyp: RCT und nicht-randomisierte, interventionelle, prospektive Studien
- Studiendauer: ≥20 Wochen (mindestens 8 Wochen Behandlung sowie 12 Wochen Nachbeobachtung)
- Publikationstyp: Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht

Ausschlusskriterium ist jeweils das Nichterfüllen von mindestens einem der definierten Einschlusskriterien.

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

Die eingeschlossenen Studien werden mittels CONSORT-Kriterien beschrieben und das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wird gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

G337-1116: Gruppe 1

Endpunkt: SVR12

Insgesamt erreichten 97% von 100 Patienten die SVR12, darunter 96% der 80 therapie-naiven und 100% der 20 therapieerfahrenen Patienten.

Folgende drei Patienten erreichten die SVR12 nicht:

- Ein Patient absolvierte die Visite zu Woche 4 und erschien nicht zu weiteren Visiten, die Viruslast dieses Patienten war zu Behandlungswoche 2 und 4 nicht nachweisbar. Für eine spätere Auswertung, die für die Publikation der Studie G337-1116 durchgeführt wurde, lagen für diesen Patienten allerdings Daten zur Follow-up-Woche 24 vor. Da zu diesem Zeitpunkt keine Viruslast nachweisbar war, wurde dieser Patient in der Studienpublikation als Responder hinsichtlich der SVR12 gewertet.
- Ein Patient erhielt die Studienmedikation wie vorgesehen für 12 Wochen, schloss die Behandlungsphase mit der Visite zu Woche 12 ab und war dann Lost-to-follow-up. Die Viruslast dieses Patienten war zu Behandlungswoche 8 und 12 nicht nachweisbar.
- Ein Patient erhielt die Studienmedikation wie vorgesehen für 12 Wochen und schloss die Behandlungsphase mit der Visite zu Woche 12 ab. Während der Nachbeobachtungsphase absolvierte er keine weiteren Visiten, die Visite zur Follow-up-Woche 12 steht noch aus. Die Viruslast dieses Patienten war zu Behandlungswoche 8 und 12 nicht nachweisbar.

Es zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den verschiedenen untersuchten Subgruppen.

Endpunkt: UE

Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), keine Therapieabbrüche aufgrund von UE und keine Todesfälle auf.

Die häufigsten UE (Preferred Term [PT]) waren Kopfschmerzen (27%), Diarrhö (14%), Fatigue (13%), Übelkeit (11%), Erbrechen (11%), Husten (10%) und oropharyngeale Schmerzen (10%). Alle weiteren UE traten bei weniger als 10% der Patienten auf.

Hinsichtlich der UE von Interesse² zeigten sich Ereignisse aus der Systemorganklasse (System Organ Class [SOC]) Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 24% der Patienten, Psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bei 7% der Patienten auf. Es gab keine Fälle von Anämie (PT), ein Patient (1%) hatte ein Exanthem (PT).

² Unter UE von Interesse wurden aus Gründen der Konsistenz und Vergleichbarkeit die UE dargestellt, die auch bereits in den Dossiers für erwachsene Patienten zu SOF und LDV/SOF als UE von Interesse definiert und dargestellt wurden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Zu dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) LDV/SOF wird die Studie G337-1116 vorgelegt. Wie bei Studien mit Jugendlichen und Kindern üblich, wurde die Studie G337-1116 nicht-vergleichend durchgeführt. Entsprechend waren direkt vergleichende Studien mit der jeweiligen zVT nicht verfügbar, ebenso konnten wegen fehlender Brückenkompaktoren keine adjustierten direkten Vergleiche nach Bucher et al. durchgeführt werden. Somit werden im Rahmen dieses Dossiers die Endpunkte SVR12 und UE nicht-vergleichend dargestellt.

Ungeachtet der für diese Altersgruppe nicht verfügbaren direkt oder indirekt vergleichenden Evidenz kann ein Zusatznutzen für die Population der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren gegenüber der jeweiligen zVT aufgrund der hier vorliegenden besonderen Fallkonstellation gezeigt werden:

Für therapienaive Patienten hat der G-BA die zVT PEG-IFN+RBV festgelegt.

- 1) Hinsichtlich des Vergleichs mit der zVT PEG-IFN+RBV stellt der G-BA in den bisherigen Verfahren zu HCV-Therapien zum Endpunkt SVR12 grundsätzlich fest, dass die Betrachtung einzelner Studienarme zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann, da „eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist.“
- 2) Hinsichtlich der Interferon (IFN)-assoziierten Nebenwirkungen konstatiert der G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu LDV/SOF (erwachsene Patienten), dass die Möglichkeit einer IFN-freien Therapie gegenüber der IFN-haltigen zVT als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen zu bewerten ist. In den Tragenden Gründen zum Beschluss zu SOF/Velpatasvir [VEL] hält der G-BA fest, dass „bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen Interferon-freie gegenüber Interferon-haltigen Behandlungsregimen bevorzugt berücksichtigt werden“, und begründet dies mit der Vielzahl von zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen von IFN-basierten Therapien. Ebenfalls von Bedeutung für die hier vorliegende Fragestellung ist dabei die Tatsache, dass der G-BA in diesem Verfahren für die Population der GT 5- und 6-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose LDV/SOF anstelle von PEG-IFN+RBV als zVT festgelegt hat – und zwar ohne Vorlage klinischer Daten und den Nachweis eines Zusatznutzens, allein auf Basis der Vorteile von IFN-freien im Vergleich zu IFN-haltigen Regimen.

Vor diesem Hintergrund ist ein direkter Vergleich des Regimes mit den direkt antiviral wirksamen Substanzen (DAA) LDV/SOF mit der zVT PEG-IFN+RBV zum Nachweis des Zusatznutzens von LDV/SOF schon allein aufgrund des per se deutlich ungünstigeren Nebenwirkungsprofils IFN-basierter Therapien nicht mehr notwendig, erschwerend hinzu

kommen noch die lange Behandlungsdauer unter IFN-haltigen Therapien, die die Nebenwirkungsproblematik noch weiter verstärken, sowie die suboptimale Wirksamkeit.

Zusammenfassend besteht für die therapie-naive jugendliche Population somit eine Ausnahmekonstellation, die die Berücksichtigung von nicht-vergleichenden Studien im Vergleich zu den bisherigen IFN-haltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt.

Für therapieerfahrene Patienten hat der G-BA die zVT BSC festgelegt.

BSC ist keine antivirale Therapie, sondern eine Therapie zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität; eine Viruselimination unter BSC ist ebenso unwahrscheinlich wie eine spontane Viruselimination. Das zu bewertende DAA-Regime LDV/SOF hingegen ist nachweislich antiviral wirksam und führt in nahezu allen Fällen zur Heilung.

Auch dies stellt eine besonders gelagerte Fallkonstellation dar, in der eine Bewertungsentscheidung auf Grundlage der vorgelegten nicht-vergleichenden Studie getroffen werden kann: Im Verfahren zu SOF/VEL wurden bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose und HCV-GT 2-6 einzelne Behandlungsarme im Dossier dargestellt, vergleichende Daten zur zVT BSC wurden nicht vorgelegt. Dessen ungeachtet hat der G-BA auf Basis der vorgelegten Daten mit folgender Begründung einen Zusatznutzen für SOF/VEL in dieser Population festgestellt: „Aufgrund der erreichten Größenordnung des SVR12 wird trotz des Vorliegens einarmiger Daten weniger Patienten eine Kausalität mit der Behandlung als hinreichend medizinisch plausibel erachtet, da eine spontane Viruselimination nur in seltenen Einzelfällen beobachtet wird. Ausgehend hiervon, sowie unter Berücksichtigung der Tatsache, dass auch unter der nicht antiviral wirksamen Vergleichstherapie BSC in der Regel keine Viruselimination zu erwarten ist, besteht eine Konstellation, die die Berücksichtigung einzelner Studienarme zu SOF/VEL rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können.“

Zusammengefasst liegt somit auch für die therapieerfahrene jugendliche Population eine Ausnahmekonstellation vor, auf deren Basis wegen der oben genannten Gründe auf Grundlage der Betrachtung einzelner Behandlungsgruppen im vorliegenden Verfahren ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

LDV/SOF wurde am 17. November 2014 von der Europäischen Kommission für die Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen zugelassen (GT 1, 3 und 4). Im Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA LDV/SOF im Vergleich zu PEG-IFN+RBV mit Beschluss vom 21. Mai 2015 für Patienten mit HCV-GT 1 einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Patienten mit HCV-GT 4 einen geringen Zusatznutzen zugesprochen (jeweils ohne oder mit kompensierter Zirrhose); für Patienten mit dekompensierter Zirrhose mit HCV-GT 1 wurde ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, für Patienten mit HCV-GT 3 wurde der Zusatznutzen als nicht belegt angesehen. In Folge des Bewertungsergebnisses

wurde LDV/SOF vom G-BA konsequenterweise als zVT für die HCV-GT 1 und 4 benannt. Am 18. Dezember 2015 wurde die Zulassung von LDV/SOF auf Patienten mit HCV-GT 5- und 6 erweitert³, und mittlerweile wurde LDV/SOF ohne Vorlage weiterer Daten auch für diese beiden Populationen vom G-BA als zVT festgelegt. In der klinischen Praxis ist LDV/SOF bei Erwachsenen inzwischen der in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlene und breit eingesetzte Therapiestandard vor allem bei Patienten mit HCV-GT 1 und 4. Außer für HCV-GT 3-Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung gibt es für alle Patientenpopulationen, für die eine LDV/SOF-Behandlung zugelassen ist, RBV-freie Behandlungsoptionen.

Die nachfolgende Ableitung des Zusatznutzens von LDV/SOF bei Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) erfolgt auf Basis der Ergebnisse der SVR12 und der UE der nicht-vergleichenden, offenen, multizentrischen Studie G337-1116 sowie auf Basis des Transfers klinischer Evidenz. Ungeachtet der vorliegenden nicht-vergleichenden und nicht alle Populationen umfassenden Evidenz kann auf Basis der im Folgenden beschriebenen besonderen Fallkonstellationen auch für die Population der therapienaiven respektive therapieerfahrenen Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren mit HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 ein Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen zVT gezeigt werden.

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass die therapeutischen Möglichkeiten für Jugendliche mehr als limitiert sind: So ist der Therapiestandard für diese Population in Deutschland nach wie vor die unzureichend wirksame und für Erwachsene mittlerweile obsolete Therapie aus PEG-IFN+RBV, die zudem nur für therapienaive jugendliche Patienten zugelassen und mit Vorsicht einzusetzen ist; für therapieerfährene jugendliche Patienten liegt bis anhin überhaupt keine zugelassene antivirale Therapieoption vor. Mit der Zulassung des DAA-Regimes LDV/SOF für Jugendliche (12 bis <18 Jahre) können erstmals jugendliche Patienten unabhängig vom Behandlungsstatus mit einem direkt antiviral wirksamen, IFN- und RBV-freien Regime therapiert werden; für therapieerfährene Jugendliche stellt LDV/SOF die erste antiviral wirksame und zugelassene Behandlungsoption überhaupt dar.

Jugendliche von 12 bis <18 Jahre vom HCV-GT 1

Morbidität (SVR12):

Bei einer Therapiedauer von 48 Wochen erreichten <60% der Jugendlichen mit einer Infektion mit dem in Deutschland häufigsten HCV-GT 1 unter der zVT PEG-IFN+RBV die SVR – schlussendlich ist damit für eine Vielzahl der HCV-infizierten Jugendlichen die Therapie mit PEG-IFN+RBV erfolglos. Wie ausführlich beschrieben, ist die für therapieerfährene Patienten festgelegte zVT BSC nicht antiviral wirksam, eine Viruselimination unter BSC ist ebenso unwahrscheinlich wie eine spontane Viruselimination, die nur in seltenen Einzelfällen auftritt.

³ Nach Rücksprache mit dem G-BA bestand für die Zulassungserweiterung aufgrund der Art der Änderung (größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe b der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission) keine Dossierpflicht.

Unter LDV/SOF liegt die Ansprechrate (SVR12) bei therapienaiven Jugendlichen mit einer HCV-GT 1-Infektion bei 96% (77/80) und bei therapieerfahrenen Jugendlichen bei 100% (20/20), was bedeutet, dass mit LDV/SOF nunmehr nahezu alle HCV-GT 1-Patienten geheilt werden können – dies zudem mit einer im Vergleich zu PEG-IFN+RBV deutlich verkürzten Behandlungsdauer von zumeist 8 oder 12 Wochen.

Daher liegt bei beiden jugendlichen Populationen eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, und es ergibt sich für den Endpunkt **SVR12** ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von LDV/SOF bei Jugendlichen unabhängig vom Behandlungsstatus.

UE:

Eine PEG-IFN+RBV-haltige Therapie ist nicht nur unzureichend wirksam, sondern auch mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert – diese Beschwerden werden auch in Studien mit Kindern und Jugendlichen beschrieben: Zu den sehr häufigen ($\geq 1/10$) Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Injektionsstelle, desgleichen grippeähnliche Beschwerden wie Fatigue, Kopfschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparates und Fieber sowie klinisch relevante Veränderungen des Blutbildes (Leukozytopenie, Granulozytopenie, Erythrozytopenie, Thrombozytopenie), die teils mit einer erhöhten Infektrate, teilweise mit lebensbedrohlichen Infektionen, einhergehen. Auch psychiatrische Erkrankungen wie Schlaflosigkeit und Depressionen werden mit PEG-IFN in Verbindung gebracht. Langzeitdaten von mit PEG-IFN+RBV-behandelten pädiatrischen Patienten (3 bis 17 Jahre) zeigen 2-5 Jahre nach der Therapie beträchtliche Wachstumsverzögerungen bei über 30% der Patienten. Der G-BA hat bereits mehrfach beschrieben, dass die Vermeidung von Nebenwirkungen durch eine IFN-freie gegenüber einer IFN-haltigen Therapie aufgrund der Vielzahl von zum Teil schwerwiegenden IFN-assoziierten Nebenwirkungen als relevant zu bewerten ist. Auch bevorzugt der G-BA, wenn klinisch und zulassungsgemäß möglich, per se RBV-freie Therapien – so wurden die RBV-haltigen Varianten der zVT LDV/SOF für die zirrhotischen Patienten mit HCV-GT 1 sowie 4-6 explizit nicht als zVT in den neueren HCV-Verfahren festgelegt, sondern der Verlängerung der Therapiedauer der Vorzug gegeben.

LDV/SOF hingegen ist sehr gut verträglich – das bei Erwachsenen nachgewiesene gute Verträglichkeitsprofil bestätigt sich bei den Jugendlichen vollumfänglich: In der Studie G337-1116 traten keine SUE, keine Therapieabbrüche aufgrund von UE oder Todesfälle auf. Die häufigsten UE (PT) waren Kopfschmerzen (27%), Diarrhö (14%), Fatigue (13%), Übelkeit (11%), Erbrechen (11%), Husten (10%) und oropharyngeale Schmerzen (10%)⁴. Entsprechend führt eine Therapie mit LDV/SOF im Vergleich zu PEG-IFN+RBV bei

⁴ UE werden für die gesamte Studienpopulation unabhängig vom Behandlungsstatus (TN und TE) dargestellt, da ein Einfluss einer mit zeitlichem Abstand durchgeführten vorherigen Behandlung mit PEG-IFN+RBV auf die Verträglichkeit von LDV/SOF entsprechend der bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse in der HCV-Therapie biologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründbar ist.

therapienaiven Patienten⁵ zu einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Somit liegt im vorliegenden Fall für therapienaive Jugendliche per se ein Zusatznutzen von LDV/SOF im Vergleich zur zVT PEG-IFN+RBV hinsichtlich UE vor, da durch LDV/SOF in dieser Population eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird. Für den Endpunkt UE ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von LDV/SOF bei therapienaiven Jugendlichen mit einer chronischen HCV-GT 1-Infektion. Für therapieerfahrene Patienten ist festzuhalten, dass mit LDV/SOF die erste antiviral wirksame und zugelassene Therapie überhaupt zur Verfügung steht, die auch in dieser Population ausgezeichnet verträglich ist.

Fazit:

In der Gesamtschau aus SVR12 und UE sowie unter Berücksichtigung der deutlich verkürzten Behandlungsdauer ist für LDV/SOF somit ein **erheblicher Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt) für Jugendliche mit einer chronischen HCV-GT 1-Infektion unabhängig vom Behandlungsstatus abzuleiten.

Jugendliche von 12 bis <18 Jahre vom HCV-GT 4, 5 oder 6

Zwar liegen für Jugendliche nur Daten zum HCV-GT 1 vor, allerdings ist auf Basis des Transfers von klinischer Evidenz auch für Jugendliche mit einer chronischen HCV-Infektion vom HCV-GT 4, 5 oder 6 unabhängig vom Behandlungsstatus ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt) abzuleiten: Entsprechend des Vorgehens der EMA können die Daten zu den HCV-GT 3, 4, 5 und 6 aufgrund der identischen Erkrankungsursache sowie der Vergleichbarkeit des Erkrankungsbilds und der auf Basis der klinischen Evidenz nachweislich vergleichbaren Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von den Erwachsenen extrapoliert werden. Dies erscheint vor allem auch valide vor dem Hintergrund, dass der HCV-GT 1 als proof-of-concept herangezogen werden kann: Für Patienten vom HCV-GT 1 liegen Daten sowohl für Jugendliche als auch für Erwachsene vor und es zeigen sich weder hinsichtlich der Ansprechraten noch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils klinische Unterschiede zwischen den Altersgruppen.

In diesem Zusammenhang beschreibt die EMA nach Analyse der vorgelegten pharmakokinetischen Daten wie folgt:

“The models for SOF and GS-33007 do not contain any relationship to body size, which is seems adequate for the adolescents (12-17 years) population [...]”

Hinsichtlich der Wirksamkeit postuliert die EMA basierend auf PEG-IFN+RBV-Studien identische Ansprechraten.

⁵ 80% der Jugendlichen in der Studie G337-1116 waren therapienaiv.

“Only GT1 patients were de facto included, and all but one subject were non-cirrhotic. However, the liver is enzymatically mature far earlier than the age of 12 and the baseline factors such as viral load and fibrosis grade are generally more favourable in the paediatric population. Also, efficacy studies with interferon and ribavirin in the paediatric population indicates that cure rates were similar between adults and adolescents across genotypes (Wirth et al, Journal of Hepatology 2010). Therefore, it should be possible to extrapolate efficacy in children aged 12 to <18 years who are infected with other HCV genotypes, as well as cirrhotic patients, from adult efficacy data as long as the drug exposure is similar.”

Auch bezüglich der Sicherheit geht die EMA davon aus, dass es keine Unterschiede zwischen Erwachsenen und Jugendlichen gibt:

“In this limited paediatric dataset, there are no signs that the safety profile differs from what is previously known from studies of adult subjects and the post-marketing experience in adult patients. SOF/LDV was generally well-tolerated and very few severe or serious adverse events were observed. [...] The safety profile sofosbuvir/ledipasvir is favourable in paediatric patients aged 12-18 years.”

Zusammengefasst liegen bei Jugendlichen und Erwachsenen eine identische Erkrankungsursache und ein vergleichbares Krankheitsbild vor; hinsichtlich der Pharmakokinetik zeigen sich ebenfalls keine Unterschiede und auch die klinischen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit sind vollumfänglich vergleichbar. Vor diesem Hintergrund erscheint der auch von der EMA vorgenommene Evidenztransfer auf die HCV-GT 3, 4, 5 und 6 sowohl medizinisch nachvollziehbar als auch sinnvoll – dies insbesondere auch in Anbetracht des außerordentlich hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Population: So standen für die therapienaiven Jugendlichen bis anhin nur die unzureichend wirksame und schlecht verträgliche Interferon-basierte Therapie zur Verfügung und für die therapieerfahrenen Jugendlichen gab es bis dato überhaupt keine zugelassene Therapie.

Im Hinblick auf den analog zur Evidenz zu übertragenen Zusatznutzen bei HCV-GT 4 ist die Nutzenbewertung von LDV/SOF für Erwachsene heranzuziehen: Hier ist zunächst festzuhalten, dass die damals vom G-BA für Erwachsene festgelegte zVT PEG-IFN+RBV⁶ identisch ist mit der zVT für therapienaive jugendliche Patienten. Im Vergleich zur zVT PEG-IFN+RBV hat der G-BA für LDV/SOF für Patienten mit HCV-GT 1 und 4 einen Zusatznutzen festgestellt (für den HCV-GT 3 wurde ein Zusatznutzen bei Erwachsenen als nicht belegt angesehen, daher wird HCV-GT 3 auch für die Jugendlichen nicht weiter diskutiert). Vor dem Hintergrund der Vergleichbarkeit von Erkrankungsursache, Krankheitsbild, Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit ist der bei Erwachsenen mit HCV-GT 4 festgestellte Zusatznutzen bei identischer zVT auf die therapienaiven Jugendlichen übertragbar. Für die im Rahmen einer nicht-dossierpflichtigen

⁶ Bei Patienten mit HCV-GT 1 alternativ auch Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon alfa und Ribavirin)

Zulassungserweiterung zugelassenen HCV-GT 5 und 6 liegt zwar keine explizite Nutzenbewertung vor, dessen ungeachtet ist für diese beiden Populationen implizit von einem Zusatznutzen auszugehen – so wurde im Rahmen des Verfahrens zu SOF/VEL die zVT für die HCV-GT 5 und 6 vom G-BA mit folgender Rationale angepasst: „Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen werden Interferon-freie gegenüber Interferon-haltigen Behandlungsregimen bevorzugt berücksichtigt. Wie auch in den Tragenden Gründen zu den oben genannten Beschlüssen ausgeführt, sind Interferon-basierte Therapien assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Aus diesem Grund, sowie auf Basis der in den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen vorgetragenen Argumente, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Infektionen mit Genotyp 5 oder 6 (Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) gegenüber der ursprünglichen Festlegung angepasst. Zur Einbeziehung der DAA in die zweckmäßigen Vergleichstherapien der weiteren Patientengruppen werden diejenigen Behandlungsregime berücksichtigt, für die der G-BA in den oben genannten Beschlüssen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V einen Zusatznutzen festgestellt hat.“ Entsprechend ist auch der bei Erwachsenen mit HCV-GT 5 und 6 implizit festgestellte Zusatznutzen auf die Jugendlichen zu übertragen. Hinsichtlich des Evidenz-, resp. Zusatznutzentransfers ist dabei insbesondere auch der erhebliche therapeutische Bedarf bei jugendlichen Patienten mit HCV-Infektion zu berücksichtigen, für die bis anhin lediglich die suboptimal wirksame und nebenwirkungsträchtige IFN-basierte Therapie (therapienaive Patienten) beziehungsweise überhaupt keine antivirale Option (therapieerfahrene Patienten) zur Verfügung steht.

Zusammengefasst ist somit auch unter Berücksichtigung der beschriebenen methodischen Limitationen für LDV/SOF als erste DAA-Therapie für jugendliche Patienten für die HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abzuleiten; dieser mit dem Ausmaß erheblich für den HCV-GT 1 sowie nicht quantifizierbar für die HCV-GT 4, 5 oder 6. Der Evidenztransfer für die HCV-GT 4, 5 und 6 erscheint in diesem Fall nachvollziehbar und valide, dies vor allem vor dem Hintergrund, dass der HCV-GT 1 als proof-of-concept herangezogen werden kann.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Fragestellung, die im vorliegenden Dossier untersucht wird, ergibt sich aus der Erweiterung der Zulassung der Fixkombination LDV/SOF auf Jugendliche von 12 bis <18 Jahren. Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen (GT) des Hepatitis C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. [1].

Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation ist LDV/SOF bei Jugendlichen zugelassen für die Behandlung der CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6 bei Patienten ohne, mit kompensierter oder mit dekompensierter Zirrhose sowie bei Patienten nach Lebertransplantation und für die Behandlung der CHC vom GT 3 bei Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung, inklusive Patienten mit einer humanen Immundefizienz-Virus (HIV)-Koinfektion.

Die erstmalige Zulassung von LDV/SOF für die Behandlung der CHC durch die Europäische Kommission erfolgte am 17. November 2014 (GT 1, 3 und 4); die Zulassung wurde am 18. Dezember 2015 auf Patienten mit HCV-Infektion vom GT 5 und 6 erweitert [1].

Zum Zeitpunkt der im vorliegenden Dossier untersuchten Zulassungserweiterung ist LDV/SOF zugelassen bei erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 1, 4, 5 oder 6-Infektion ohne Zirrhose, mit kompensierter Zirrhose oder mit dekomensierter Zirrhose (unabhängig vom Transplantationsstatus) und kann bei Patienten nach Lebertransplantation (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) eingesetzt werden sowie bei erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder vorherigem Therapieversagen, einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion [1]. Die Posologie für Jugendliche entspricht der Posologie für erwachsene Patienten.

Patientenpopulation

Die zu betrachtende Population umfasst folgende Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion):

- Jugendliche Patienten mit CHC vom GT 1, 4, 5, oder 6 ohne Zirrhose, mit kompensierter Zirrhose, nach Lebertransplantation ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose sowie mit dekomensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus
- Jugendliche Patienten mit CHC vom GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen nach einer vorherigen Behandlung

Der Übersichtlichkeit halber wird im Folgenden auf den Zusatz der HIV-Koinfektion verzichtet.

Intervention

Im Rahmen dieses Dossiers soll der Nutzen und Zusatznutzen der Fixkombination LDV/SOF, bestehend aus dem NS5B-Polymerase-Inhibitor SOF und dem NS5A-Inhibitor LDV, bei jugendlichen Patienten zwischen 12 und <18 Jahren bewertet werden. LDV/SOF wird oral einmal täglich mit einer Dosis von SOF 400 mg und von LDV 90 mg verabreicht.

zVT

Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 9. Februar 2017 (Beratungsanforderung 2016-B-173) wurde die zVT für jugendliche Patienten mit einer HCV-GT 1-Infektion vom G-BA wie folgt festgelegt [2]:

- Therapienaive Jugendliche: Kombination aus PEG-IFN und RBV
- Therapieerfahrene Jugendliche: BSC

Durch die seitens der EMA im Rahmen des aktuellen Zulassungsverfahrens vorgenommene Ausweitung des Anwendungsgebiets auf die HCV-GT 3, 4, 5 und 6 ergibt sich keine Änderung der zVT, da PEG-IFN+RBV die bisher einzige zugelassene Therapiemöglichkeit für jugendliche Patienten mit einer CHC darstellt und bei allen HCV-GT⁷ anwendbar ist. Des

⁷ PEG-IFN-2a ist HCV-GT unabhängig zugelassen, während die Dosierungsempfehlung in der Fachinformation von PEG-IFN-2b auf die HCV-GT 1-4 begrenzt ist.

Weiteren wird die Übertragbarkeit der zVT durch die Festlegung der zVT für SOF in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der CHC bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren bestätigt – hier hat der G-BA für die HCV-GT 2 und 3 ebenfalls die hier genannten zVT vergeben [3].

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden untersucht:

- Mortalität
- Morbidität (z. B. SVR12)
- UE
- HRQoL

Studientypen

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens der Fixkombination LDV/SOF wird die bestmögliche Evidenz herangezogen: Zunächst wird nach verfügbaren RCT gesucht, da diese die höchste Evidenzstufe und somit die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Sollten bei der Recherche nach RCT keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden, wird auch nach Studien mit geringerem Evidenzgrad gesucht.

Entsprechend ergibt sich die folgende Fragestellung:

Welche Wahrscheinlichkeit und welches Ausmaß eines Nutzens und Zusatznutzens besteht für LDV/SOF bei jugendlichen Patienten zwischen 12 und <18 Jahren mit einer CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6 ohne, mit kompensierter oder mit dekomensierter Zirrhose sowie nach Lebertransplantation und für jugendlichen Patienten zwischen 12 und <18 Jahren mit einer CHC vom GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung?

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur

Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Gemäß den im vorherigen Abschnitt 4.2.1 definierten Komponenten der Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Nutzen und Zusatznutzens von LDV/SOF wird zunächst nach RCT gesucht, die die folgenden Kriterien erfüllen (siehe Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich der Fixkombination LDV/SOF zur zVT bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren (RCT)

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Jugendliche von 12 bis <18 Jahren vom HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 ohne, mit kompensierter oder mit dekomensierter Zirrhose sowie nach Lebertransplantation und Jugendliche von 12 bis <18 Jahren vom HCV-GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung.	1	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Erkrankung • Akute HCV-Infektion • HCV-GT 2-Infektion • Erwachsene (≥18 Jahre) • Kinder (<12 Jahre) 	1
Intervention	<p>HCV-GT 1 ohne Zirrhose: LDV/SOF (90 mg/400 mg) für 8 oder 12 Wochen^a</p> <p>HCV-GT 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose: LDV/SOF (90 mg/400 mg) für 12 Wochen</p> <p>HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 mit kompensierter Zirrhose: LDV/SOF (90 mg/400 mg)+RBV für 12 Wochen oder LDV/SOF (90 mg/400 mg) für 12 oder 24 Wochen^a</p> <p>HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 nach Lebertransplantation ohne oder mit kompensierter Zirrhose: LDV/SOF (90 mg/400 mg)+RBV für 12 Wochen oder LDV/SOF (90 mg/400 mg) für 12 oder 24 Wochen^a</p> <p>HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 mit dekomensierter Zirrhose: LDV/SOF (90 mg/400 mg)+RBV für 12 Wochen oder LDV/SOF (90 mg/400 mg) für 24 Wochen^a</p> <p>HCV-GT 3 mit dekomensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung: LDV/SOF (90 mg/400 mg) +RBV für 24 Wochen</p> <p>Dosierung von RBV gemäß Fachinformation [1].</p>	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	Therapienativ: PEG-IFN+RBV	3	Andere Vergleichstherapie oder von	3

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
	<ul style="list-style-type: none"> PEG-IFN-2a: HCV-GT 1, 4-6: PEG-IFN-2a für 48 Wochen; HCV-GT 3: PEG-IFN-2a für 24 Wochen; Dosierung von RBV und PEG-IFN-2a gemäß Fachinformation [4] PEG-IFN-2b: HCV-GT 1 und 4: PEG-IFN-2b für 52 Wochen; HCV-GT 3: PEG-IFN-2b für 24 Wochen; Dosierung von RBV und PEG-IFN-2a gemäß Fachinformationen [5] <p>Therapieerfahren: BSC Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet</p>		der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität (z. B. SVR12) UE HRQoL 	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Andere Studientypen	5
Studiendauer	≥20 Wochen (mindestens 8 Wochen Behandlung sowie 12 Wochen Nachbeobachtung)	6	Kürzere Studiendauer	6

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> • Review-Artikel, Meta-Analysen • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts, Poster, Comments, Letter to the Editor) • Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind • Jeglicher Publikationstyp, in dem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden 	7
<p>a: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom HCV-GT 1 in Betracht gezogen werden. LDV/SOF (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose und mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden. LDV/SOF (ohne RBV) kann für 12 Wochen (bei Patienten ohne Zirrhose) oder 24 Wochen (bei Patienten mit Zirrhose) bei Patienten nach Lebertransplantation in Betracht gezogen werden, für die RBV nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht. LDV/SOF (ohne RBV) kann für 24 Wochen bei Patienten mit dekomensierter Zirrhose in Betracht gezogen werden, für die RBV nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht [1].</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials; HCV: Hepatitis C-Virus; GT: Genotyp; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>				

Sollten bei der Recherche nach RCT keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden können, wird nach Studien mit geringerem Evidenzgrad gesucht, die die folgenden Kriterien erfüllen (siehe Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für Studien zu der Fixkombination LDV/SOF bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren (nicht-randomisierte Studien)

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Jugendliche von 12 bis <18 Jahren vom HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 ohne, mit kompensierter oder mit dekomensierter Zirrhose sowie nach Lebertransplantation oder Jugendliche von 12 bis <18 Jahren vom HCV-GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung.	1	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Erkrankung • Akute HCV-Infektion • HCV-GT 2-Infektion • Erwachsene (≥18 Jahre) • Kinder (<12 Jahre) 	1

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Intervention	<p>HCV-GT 1 ohne Zirrhose: LDV/SOF (90 mg/400 mg) für 8 oder 12 Wochen^a</p> <p>HCV-GT 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose: LDV/SOF (90 mg/400 mg) für 12 Wochen</p> <p>HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 mit kompensierter Zirrhose: LDV/SOF (90 mg/400 mg)+RBV für 12 Wochen oder LDV/SOF (90 mg/400 mg) für 12 oder 24 Wochen^a</p> <p>HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 nach Lebertransplantation ohne oder mit kompensierter Zirrhose: LDV/SOF (90 mg/400 mg)+RBV für 12 Wochen oder LDV/SOF (90 mg/400 mg) für 12 oder 24 Wochen^a</p> <p>HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 mit dekomensierter Zirrhose: LDV/SOF (90 mg/400 mg)+RBV für 12 Wochen oder LDV/SOF (90 mg/400 mg) für 24 Wochen^a</p> <p>HCV-GT 3 mit dekomensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung: LDV/SOF (90 mg/400 mg) +RBV für 24 Wochen</p> <p>Dosierung von RBV gemäß Fachinformation [1].</p>	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen.	3	Keine Einschränkungen.	3
Endpunkte	<p>Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (z. B. SVR12) • UE • HRQoL 	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	Nicht-randomisierte, interventionelle, prospektive Studien	5	<p>Andere Studientypen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive Studien • Beobachtungsstudien • Nicht-interventionelle Studien • Fall-Kontroll-Studien • Kohortenstudien • Einzelfallberichte 	5
Studiendauer	<p>≥20 Wochen (mindestens 8 Wochen Behandlung sowie 12 Wochen Nachbeobachtung)</p>	6	Kürzere Studiendauer	6

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> • Review-Artikel, Meta-Analysen • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts, Poster, Comments, Letter to the Editor) • Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind • Jeglicher Publikationstyp, in dem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden 	7
<p>a: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom HCV-GT 1 in Betracht gezogen werden. LDV/SOF (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose und mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden. LDV/SOF (ohne RBV) kann für 12 Wochen (bei Patienten ohne Zirrhose) oder 24 Wochen (bei Patienten mit Zirrhose) bei Patienten nach Lebertransplantation in Betracht gezogen werden, für die RBV nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht. LDV/SOF (ohne RBV) kann für 24 Wochen bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose in Betracht gezogen werden, für die RBV nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht [1].</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials; HCV: Hepatitis C-Virus; GT: Genotyp; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>				

Begründung der Wahl der Einschlusskriterien für Studien

Population

Die Patientenpopulation ergibt sich aus dem Wortlaut der Erweiterung der Zulassung für die Fixkombination LDV/SOF auf Jugendliche von 12 bis <18 Jahren vom HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 ohne, mit kompensierter oder mit dekompensierter Zirrhose sowie nach Lebertransplantation und Jugendliche von 12 bis <18 Jahren vom HCV-GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung.[1].

Intervention

Es werden Studien berücksichtigt, die als Intervention die Anwendung von LDV/SOF bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren untersuchen. Entsprechend der Zulassung gehen Studien, die die Wirkstoffe SOF und LDV als Monotherapie sowie in Kombination mit anderen Wirkstoffen als RBV untersuchen, nicht in die Bewertung ein; bei den eingeschlossenen Studien entsprechen die Dosierung, die Anwendungsdauer und die Kombination mit RBV der Fachinformation von LDV/SOF [1].

Vergleichstherapie

Das Kriterium der Vergleichstherapie ergibt sich gemäß Festlegung des G-BA vom 9. Februar 2017 (Beratungsanforderung 2016-B-173) [2].

Als zVT legt der G-BA für die beiden relevanten Populationen fest:

- Therapienaive Jugendliche: Kombination aus PEG-IFN und RBV
 - PEG-IFN-2a 65-180 µg/Woche (abhängig von der KOF) subkutan in Kombination mit RBV 400-1.200 mg/Tag (abhängig vom Körpergewicht, Zieldosis 15 mg/kg/Tag) verteilt auf zwei Gaben. Behandlung für HCV-GT 3-Patienten für 24 Wochen, Behandlung für HCV-GT 1-, 4-, 5- und 6-Patienten für 48 Wochen [4].
 - PEG-IFN-2b 60 µg/m² Körperoberfläche (KOF)/Woche subkutan in Kombination mit RBV 15 mg/kg/Tag peroral verteilt auf zwei Gaben mit den Mahlzeiten. Behandlung für HCV-GT 1- und 4-Patienten für 52 Wochen, Behandlung für HCV-GT 3-Patienten für 24 Wochen [5].
- Therapierfahrene Jugendliche: BSC

Den vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien wird gefolgt.

Endpunkte

Das Kriterium der Endpunkte ergibt sich aus den in der Indikation der HCV-Infektion etablierten und validierten, patientenrelevanten Endpunkten. Es werden Studien eingeschlossen, in denen Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Endpunkte berichtet werden:

- Mortalität
- Morbidität (z. B. SVR12)
- UE
- HRQoL

Studientyp

RCT sind, sofern der jeweiligen Fragestellung entsprechend und methodisch adäquat durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Es wird somit nach RCT gesucht. Sollten bei der Recherche nach RCT keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden können, wird auch nach Studien mit geringerem Evidenzgrad gesucht.

Studiendauer

Das Kriterium der Mindeststudiendauer ergibt sich zum einen aus der Behandlungsdauer gemäß Fachinformation sowie aus den Leitlinien, die eine Bewertung des primären Endpunkts SVR12 als adäquat einstufen. Damit ergibt sich eine Mindeststudiendauer von 20 Wochen (mindestens 8 Wochen Behandlung sowie 12 Wochen Nachbeobachtung).

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Bei allen Recherchen werden nur Studien am Menschen berücksichtigt. Studien an gesunden Teilnehmern werden nicht berücksichtigt. Mithilfe von aktuell validierten Filtern wird im Rahmen der Suche nach RCT eine Einschränkung auf RCT vorgenommen. Bei einer eventuellen Suche nach nicht-randomisierten Studien entfällt dieser Schritt und es werden weitere Cochrane-Datenbanken verwendet (siehe Anhang 4-A). Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM LDV/SOF, die einen direkten Vergleich mit der jeweiligen zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach nicht-randomisierten Studien mit dem zbAM LDV/SOF sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

Die Details zur Suchstrategie und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen

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

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

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

Die Studienregistersuche wird in den Portalen [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation [WHO]: apps.who.int/trialsearch) durchgeführt. Für die Suche nach RCT wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zbAM LDV/SOF gesucht, das mit den jeweiligen zVT verglichen wird. Für die Suche nach nicht-randomisierten Studien wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zbAM LDV/SOF gesucht.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich mit der jeweiligen zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach nicht-randomisierten Studien mit dem zbAM LDV/SOF sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

Die Details zur Suchstrategie und das Datum der Suche sind in Anhang 4-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgelistet.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Das Screening der Ergebnisse aus der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen bibliografischen Literaturrecherche und der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Studienregistersuche wird von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Dabei werden die Studien anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Im Falle von Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung der Relevanz, findet eine Diskussion zur Klärung des Ein- oder Ausschlusses statt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Auf eine Beschreibung der für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzten Methodik bei RCT wird verzichtet, da für die Bewertung des Zusatznutzens von LDV/SOF eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studie identifiziert wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.4). Für die nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studie wird folgende Methodik angewendet:

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt zunächst auf Studienebene und anschließend getrennt für jeden Endpunkt. Gemäß der Dossiervorlage wird keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene vorgenommen.

Auf Studienebene werden entsprechend der Dossiervorlage (insbesondere Anhang 4-F) die relevanten Informationen

- zur Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- zur ergebnisgesteuerten Berichterstattung und
- zu sonstigen Aspekten

extrahiert und bewertet. Die Bewertung bezüglich

- der Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien),
- der Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien),
- der zeitlichen Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien) sowie
- der Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)

sind nicht zutreffend bei nicht-vergleichenden Studien.

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

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung und
- sonstige Aspekte.

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wird für die Studien des pharmazeutischen Unternehmers jeweils der klinische Studienbericht (CSR) herangezogen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁸. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁹ bzw. STROBE-Statements¹⁰ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Im vorliegenden Dossier werden die in die Bewertung einfließenden Studien anhand von Design-Charakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Interventionen, primäres Zielkriterium und relevante sekundäre Zielkriterien) nach CONSORT beschrieben. Die Beschreibung der Design-Charakteristika deckt die im CONSORT-Statement angegebenen Items 2b bis 14 ab. Darüber hinaus wird in Anhang 4-E der Patientenfluss in den Einzelstudien mithilfe der Informationen

⁸ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁹ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

¹⁰ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

aus dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Dies gilt auch für in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellte nicht-randomisierte Studien (nicht-vergleichende interventionelle Studien). Die Verwendung des Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statements ist für die Beschreibung nicht-randomisierter Studien nicht geeignet, da es zur Darstellung von epidemiologischen Beobachtungsstudien, insbesondere Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien, entwickelt wurde [6]. Das Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statement basiert auf dem CONSORT-Statement und enthält zusätzlich Kriterien, die speziell relevant sind, um Verhaltensinterventionen im Rahmen von nicht-randomisierten Studien zu beschreiben [7]. Somit wird davon ausgegangen, dass nicht-randomisierte Studien adäquat mittels des CONSORT-Statements beschrieben werden können, Kriterien bezüglich der Randomisierung werden als nicht zutreffend gekennzeichnet.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

In der relevanten Studie werden Patienten mit den folgenden Patientencharakteristika beschrieben:

- Alter (Median, Minimum, Maximum sowie ≤ 15 , > 15 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Rasse (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, nicht angegeben)
- Ethnie (hispanisch oder latino, non-hispanisch oder -latino, nicht angegeben)

- Baseline Body Mass Index (BMI) (kg/m^2) (Median, Minimum, Maximum)
- HCV-Subgenotyp (GT 1a, GT 1b)
- Zirrhose (kompensiert) (nein, ja, unbekannt)
- IL28B-GT (CC, CT, TT)
- Baseline HCV-Ribonukleinsäure (RNA) (Median, Minimum, Maximum sowie <800.000 , ≥ 800.000 internationale Einheiten [I.E.]/mL)
- Baseline Alanin-Aminotransferase (ALT) (Median, Minimum, Maximum sowie $\leq 1,5 \times \text{Oberer Normwert [ULN]}$, $> 1,5 \times \text{ULN}$)
- Ansprechen auf die vorhergehende Therapie (Nonresponder, Relapser/Breakthrough, IFN-Unverträglichkeit)
- Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach der Schwartz Formel ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) (Median, Minimum, Maximum)
- Transmissionsweg (kontaminierte Nadel oder intravenöser [i.v.] Drogengebrauch, Bluttransfusion, Kontakt mit HCV-Infizierten [außer vertikale Übertragung], vertikale Übertragung [infizierte Mutter], unbekannt)

Patientenrelevante Endpunkte

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

- Mortalität
- SVR12
- UE

Daten zur HRQoL werden in der hier präsentierten Studie nicht berichtet, die Darstellung der Mortalität erfolgt im Rahmen der UE.

Hinsichtlich der dichotomen Endpunkte werden absolute und relative Anteile berichtet. Ein Vergleich von Behandlungsoptionen wird nicht vorgenommen.

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

Entsprechend § 3, Absatz 1 des 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [8]. Insofern sind die Endpunkte zur Wirksamkeit und zu den UE per definitionem patientenrelevant.

SVR12

Der Ansatz von DAA-basierten Therapien ist kurativ und zielt auf die vollständige Eliminierung des die CHC auslösenden HCV [9]. Als patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die Heilung der Infektion durch HCV wird die SVR (SVR12) dargestellt, deren Erreichen für den Patienten mit einem Rückgang der CHC-assoziierten Mortalität und Morbidität verbunden ist: Zahlreiche Studien zeigen, dass eine Virusfreiheit zu einer deutlichen Verminderung der entzündlichen Aktivität und Fibrose-Regression führt, was wiederum auch das Risiko für die Zirrhose-assoziierten Komplikationen (darunter portale Hypertension, Aszites, hepatozelluläres Karzinom [HCC]) reduziert. Wenngleich ein erhöhtes Risiko für Patienten mit Zirrhose im Vergleich zu nie an CHC erkrankten Menschen verbleibt, nimmt das Risiko der Ausbildung eines HCC nach Erreichen der SVR deutlich ab; auch konnte gezeigt werden, dass durch die Eliminierung des HCV das Risiko einer Dekompensation der Leber signifikant verringert wird [10-12]. Des Weiteren geht die SVR mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher und mindert zudem das Risiko für die Entwicklung von Insulinresistenz und Diabetes [10, 12].

Die Bestimmung der SVR ist etablierte Praxis und die SVR wurde bei Patienten mit HC vom G-BA in früheren Verfahren bereits als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [13-20].

In diesem Dossier werden SVR12- (Virusfreiheit zu Woche 12 nach Ende der Therapie) und nicht mehr die SVR24-Ergebnisse (Virusfreiheit zu Woche 24 nach Ende der Therapie) berücksichtigt. Aufgrund der hohen Konkordanz der SVR12 und der SVR24 unter DAA-Therapien entspricht dies der Entwicklung der nationalen wie auch internationalen Leitlinien [21-24] und ist mittlerweile gängige Praxis: So wurden in neueren Studien zu anderen Wirkstoffen ebenfalls nur die Ergebnisse zu SVR12 publiziert [25]. Auch von Seiten des G-BA wurde die SVR12 bereits mehrfach anerkannt [13, 18, 19], daher werden in diesem Dossier jeweils Ergebnisse zu SVR12 vorgelegt.

Für das zbAM LDV/SOF liegen Daten sowohl zur SVR12 als auch zur SVR24 bei erwachsenen Patienten vor [26], es zeigt sich eine hundertprozentige Konkordanz zwischen beiden Zeitpunkten.

UE

Dem Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil kommt generell bei jeder einzunehmenden Therapie eine besondere Bedeutung zu: Neben Wirksamkeitsparametern werden daher auch UE als Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Relevante Ereignisse waren Todesfälle, SUE sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE. Sowohl der G-BA als auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen erkennen UE als patientenrelevanten Endpunkt an [8, 27]. Die Erhebung der UE erfolgte standardisiert und nach den Regeln der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice (GCP). Die Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-basierte Erfassung der Ereignisse als SOC, High Level Term bzw. PT stellt ein objektives und standardisiertes Vorgehen zur

Erhebung von Ereignissen einer bestimmten Gruppe dar und wird hier somit als primär relevant erachtet.

Unter UE von Interesse wurden aus Gründen der Konsistenz und Vergleichbarkeit die UE dargestellt, die auch bereits in den Dossiers für erwachsene Patienten zu SOF und LDV/SOF als UE von Interesse definiert und dargestellt wurden [28, 29]; gegebenenfalls wurden aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen auf PT-Ebene die entsprechenden UE auf SOC-Ebene kumuliert.

Multiple Ereignisse pro Patient in den jeweiligen Kategorien der UE wurden nur einmal gezählt, um Doppelungen zu vermeiden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten¹¹ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹² werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

¹¹ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

¹² 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.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität¹³ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Entfällt, da keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Entfällt, da keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodi-

¹³ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

fikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Eine Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren mit dem Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken, ist im Rahmen der Darstellung von nicht-vergleichenden Studien nicht möglich. Da die Vorlage von a priori geplanten Subgruppenanalysen in der Dossievorlage explizit gefordert wird, werden diese a priori geplanten Subgruppenanalysen aus der Studie mit dem zbAM LDV/SOF in Abschnitt 4.3.2.3.3.3 dieser Nutzenbewertung dargestellt. Dieses Vorgehen ist im Einklang mit den Subgruppenanalysen der Dossiers zu SOF, LDV/SOF und SOF/VEL für erwachsene Patienten [26, 28, 29]. Alle drei Dossiers wurden vom G-BA als formal vollständig angesehen.

Detailliertere Erläuterungen hinsichtlich der Subgruppenanalysen bezüglich Subgruppenmerkmale und Trennpunkte sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.3 zu finden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁴. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁵, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁶ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁷, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁸.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁹.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

¹⁴ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

¹⁵ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁶ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

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

¹⁸ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁹ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Keine RCT identifiziert.					

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

Die Angaben in der Tabelle 4-3 haben den Stand vom 28. Juni 2017. Es konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von LDV/SOF in der Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren relevant ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

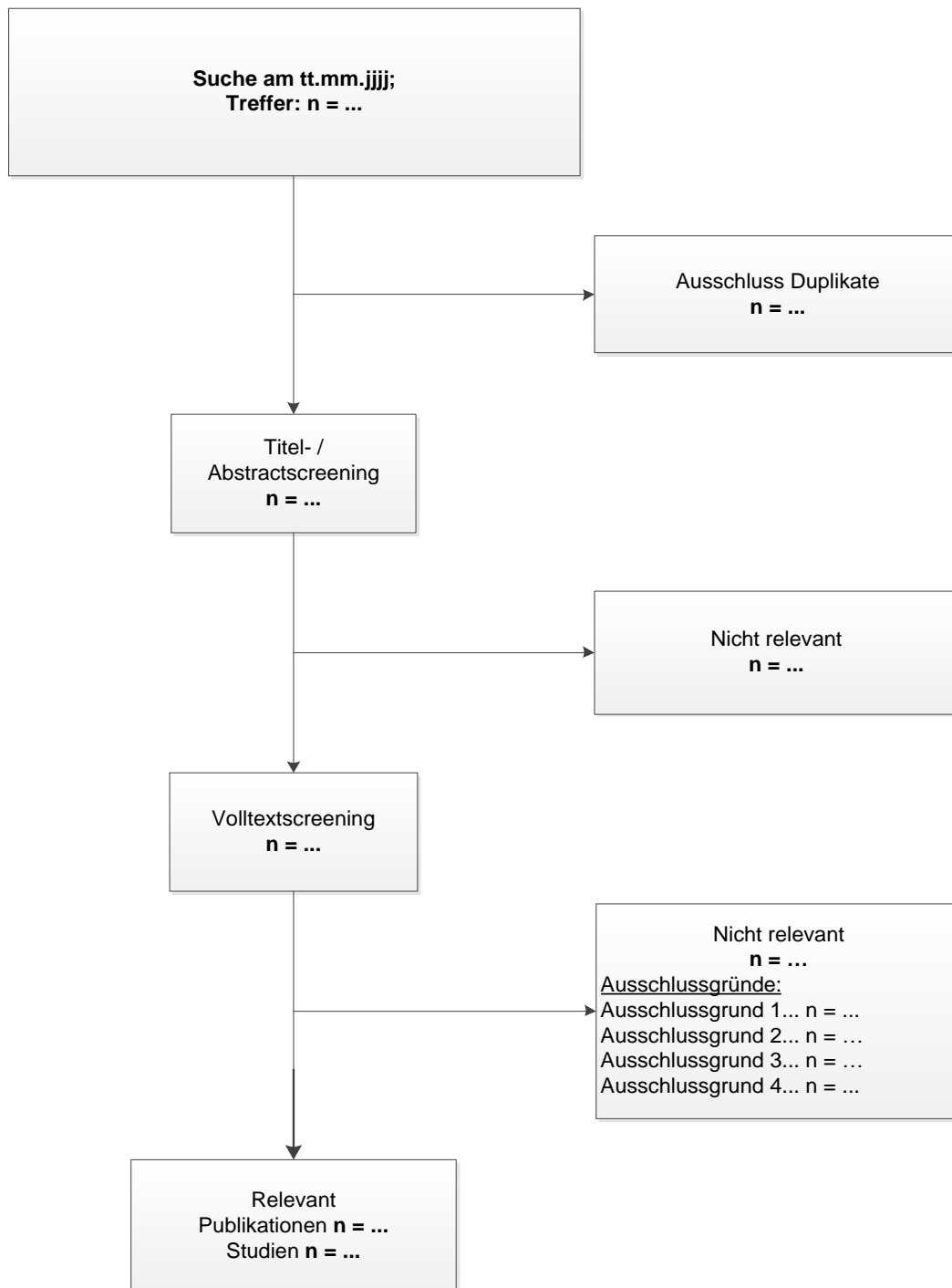


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM LDV/SOF wurde am 28. Juni 2017 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 381 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

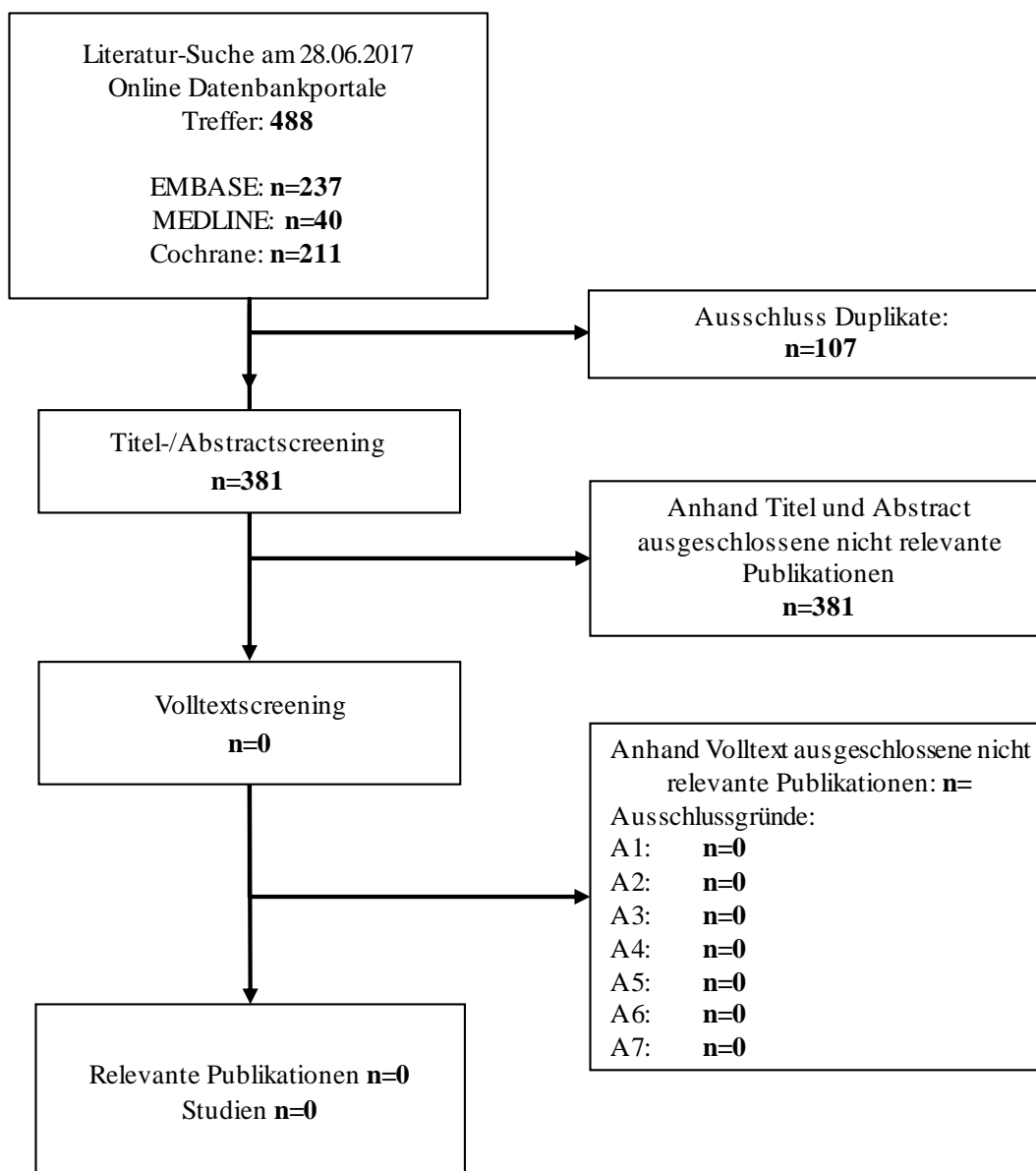


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM LDV/SOF bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren

Es konnte keine Publikation einer RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von LDV/SOF in der Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren relevant ist.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zbAM

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-5 haben den Stand vom 28. Juni 2017. In der Studienregistersuche konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von LDV/SOF in der Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren relevant ist.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zbAM

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM

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

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zbAM

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zbAM

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie

die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie

Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zbAM^a

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
G337-1116	Ja	Ja	Laufend	Behandlung (inkl. PK-Lead-in): 12 Wochen oder 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	90 mg/400 mg LDV/SOF für 12 Wochen – TN ohne oder mit komp. Zirrhose: GT 1, 4, 5, 6 – TE ohne Zirrhose: GT 1, 4, 5, 6 – TE mit komp. Zirrhose (außer im Vereinigten Königreich): GT 4, 5, 6 90 mg/400 mg LDV/SOF für 24 Wochen – TE mit komp. Zirrhose: GT 1 – Im Vereinigten Königreich: TE mit komp. Zirrhose: GT 4, 5, 6 90 mg/400 mg LDV/SOF+RBV für 24 Wochen (ausschließl. im Vereinigten Königreich): – TE ohne oder mit komp. Zirrhose: GT 3
GS-US-337-1904	Nein	Ja	Laufend	Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	90 mg/400 mg LDV/SOF für 12 Wochen
<p>a: Zusätzlich zu den Studien GS-US-337-1116 und GS-US-337-1904 wurde ein Long-Term Follow-up Register für Jugendliche und Kinder identifiziert, die ein DAA von Gilead in einer von Gilead gesponserten HCV-Studie zur CHC erhalten haben (GS-US-334-1113). Da es sich bei diesem Register um keine interventionelle Studie handelt, wird sie nicht in dieser Tabelle aufgeführt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen; der Vollständigkeit halber werden die Unterlagen zu diesem Register jedoch in Modul 5 bei den Studienberichten abgelegt.</p> <p>GT: Genotyp; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; PK: Pharmakokinetik; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-23 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-23 haben den Stand vom 28. Juni 2017.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-23 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zbAM

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GS-US-337-1904	Es handelt sich um eine laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse verfügbar sind.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

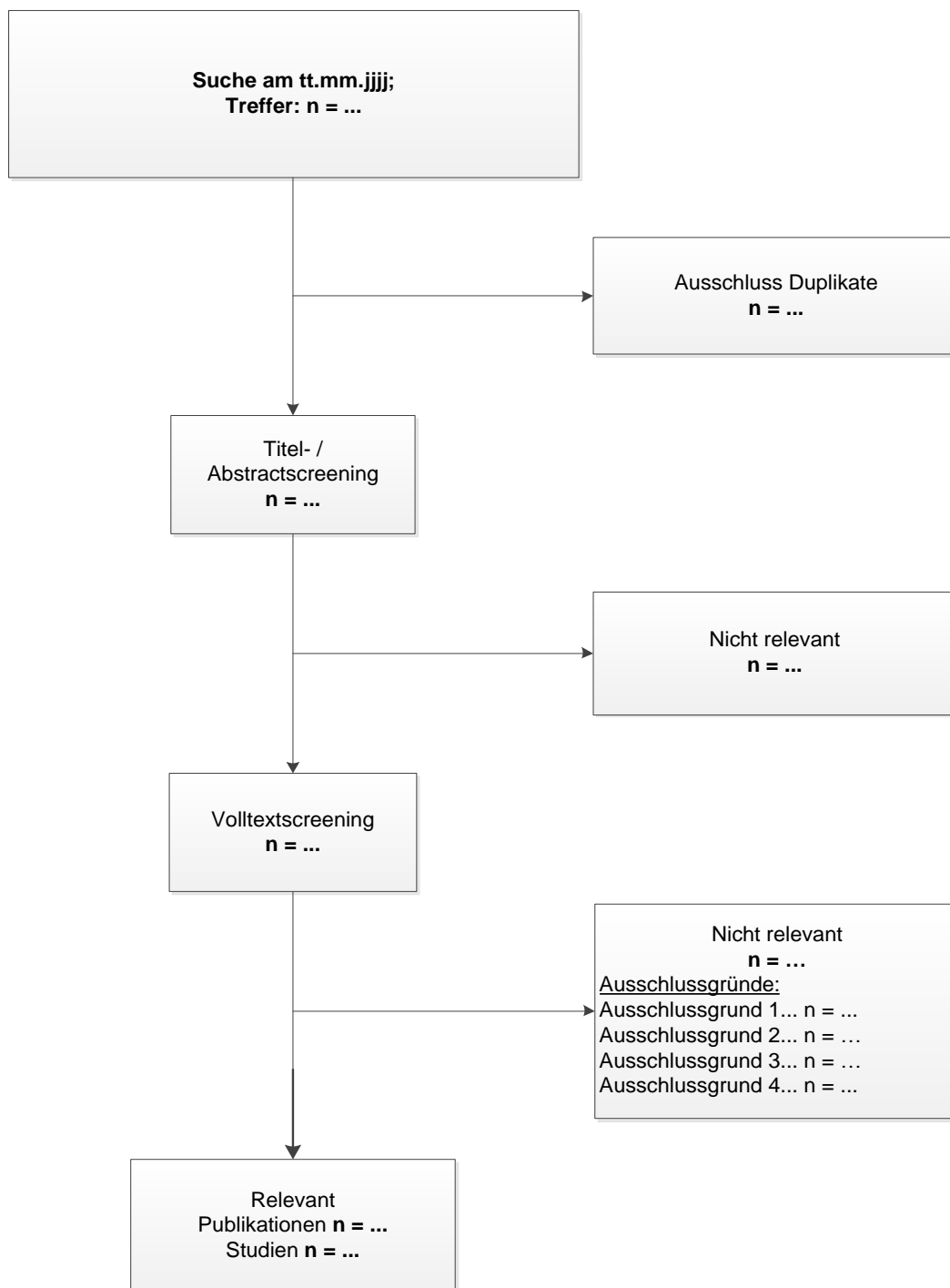


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM LDV/SOF wurde am 28. Juni 2017 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 2.541 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

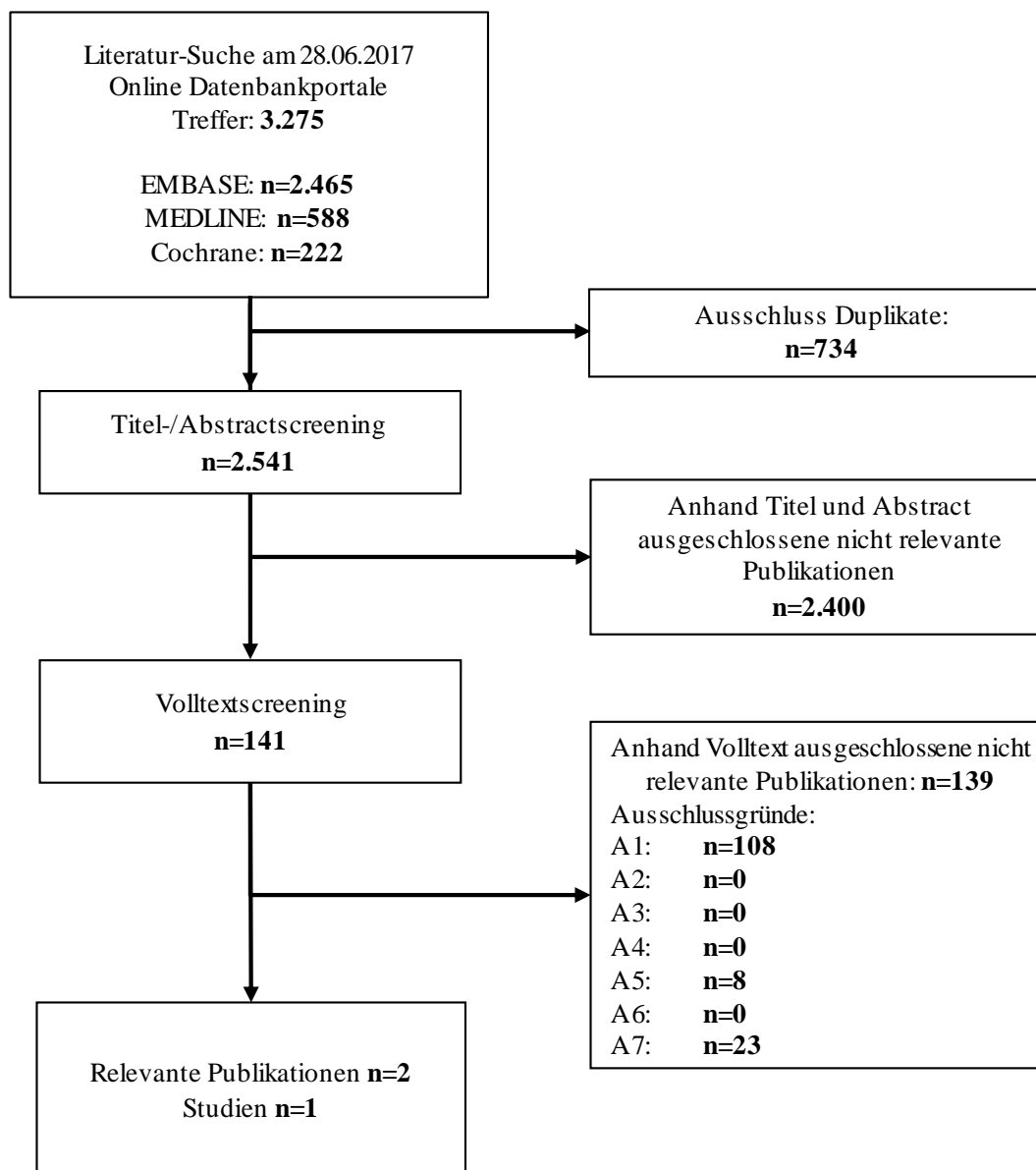


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM LDV/SOF bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren

Bei der Durchsicht der Volltexte wurde ersichtlich, dass die Publikation von Balistreri et al. 2016 mit der Publikation von Balistreri et al. 2017 identisch ist; Folglich konnte nur eine Publikation (Balistreri et al. [30]), als für die Bewertung von LDV/SOF in der Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren relevant, identifiziert werden.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-23) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zbAM

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
G337-1116	Clinicaltrials.gov [31] EU-CTR [32] ICTRP [33, 34]	Ja	Ja	Laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-25 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-25 haben den Stand vom 28. Juni 2017.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden

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

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

Tabelle 4-26: Studienpool – Studien mit dem zbAM

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
G337-1116	Ja	Ja	Nein	Ja [35]	Ja [31-34]	Ja [30]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
G337-1116: Gruppe 1 (Jugendliche 12 bis <18 Jahre)	Nicht-randomisiert, offen, international, multizentrisch, Phase-II	Jugendliche Patienten (12 bis <18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion vom GT 1, 3, 4, 5 oder 6 ^a , TN oder TE, ohne oder mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF (N=100)	<p><u>PK-Lead-in-Phase^b</u> Screening: bis zu 4 Wochen PK: 10 Tage <u>Behandlungsphase</u> Screening: bis zu 4 Wochen Behandlung (inkl. PK-Lead-in): 12 Wochen oder 24 Wochen Nachbeobachtung: 24-Wochen <u>Long-term Follow-up</u> 5 Jahre, im Rahmen einer separaten Studie^c (GS-US-334-113)</p>	Australien, Vereinigtes Königreich, Neuseeland, Vereinigte Staaten von Amerika Nov. 2014 – Apr. 2018 (geschätztes Enddatum)	<p><u>PK-Lead-in-Phase</u> AUC_{tau} von LDV, SOF und SOF-Metabolit GS-331007 zur Bestimmung der SOF/LDV Dosis; UE, die zum Abbruch der Studientherapie führen, weitere PK-Parameter <u>Behandlungsphase:</u> UE, die zum Abbruch der Studientherapie führen; Wachstum und Entwicklung (Körpergröße, Gewicht, Tanner Stage Assessment); Wirksamkeit: SVR12, SVR4, SVR24, Relapse, Breakthrough</p>
<p>a: In Gruppe 1 wäre gemäß Studienprotokoll (Version 4) der Einschluss von Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom GT 1, 3, 4, 5 oder 6 möglich gewesen. Eingeschlossen wurden jedoch ausschließlich GT 1-Patienten.</p> <p>b: Die PK-Lead-in-Phase umfasste nur einen Teil der Patienten (geplant für ≥10 Patienten, alle therapienaiv und ≥45 kg).</p> <p>c: Ausschließlich Patienten, die keine andere anti-HCV-Therapie initiieren.</p> <p>AUC_{tau}: Area Under the Plasma/Serum Concentration versus Time Curve Over the Dosing Interval; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; N: Anzahl der Patienten; PK: Pharmakokinetik; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

G337-1116: Gruppe 1 (Jugendliche 12 bis <18 Jahre)		Intervention
HCV-GT 1	TN ohne oder mit komp. Zirrhose	<u>12 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF (90 mg/400 mg)
	TE ohne Zirrhose	<u>12 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF (90 mg/400 mg)
	TE mit komp. Zirrhose	<u>24 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF (90 mg/400 mg)
HCV-GT 3 (ausschließl. im Vereinigten Königreich)	TE ohne oder mit komp. Zirrhose	<u>24 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF (90 mg/400 mg) + 2× tägl. oral RBV, gewichtsabhängig: <47 kg: 15 mg/kg/Tag 47-49 kg: 600 mg/Tag 50-65 kg: 800 mg/Tag 66-80 kg: 1.000 mg/Tag 81-105 kg: 1.200 mg/Tag >105 kg: 1.400 mg/Tag
HCV-GT 4, HCV-GT 5, HCV-GT 6	TN ohne oder mit komp. Zirrhose	<u>12 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF (90 mg/400 mg)
	TE ohne Zirrhose	<u>12 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF (90 mg/400 mg)
	TE mit komp. Zirrhose	<i>Vereinigtes Königreich:</i> <u>24 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF (90 mg/400 mg) <i>Alle anderen Länder (Australien, Neuseeland, Vereinigte Staaten von Amerika):</i> <u>12 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF (90 mg/400 mg)
GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv		

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

G337-1116: Gruppe 1 (Jugendliche 12 bis <18 Jahre)	HCV-GT 1: LDV/SOF 12 Wochen		
	TN ohne oder mit komp. Zirrhose (N=80)	TE ohne Zirrhose (N=20)	Gesamt (N=100)
Alter (Jahre)			
Median	15	15	15
Min; Max	12; 17	12; 17	12; 17
Alter (kategorial)			
≤15 Jahre	52 (65,0%)	11 (55,0%)	63 (63,0%)
>15 Jahre	28 (35,0%)	9 (45,0%)	37 (37,0%)
Geschlecht			
Männlich	30 (37,5%)	7 (35,0%)	37 (37,0%)
Weiblich	50 (62,5%)	13 (65,0%)	63 (63,0%)
Rasse			
Schwarz oder afroamerikanisch	7 (8,8%)	0	7 (7,0%)
Weiß	71 (88,8%)	19 (95,0%)	90 (90,0%)
Asiatisch	2 (2,5%)	0	2 (2,0%)
Nicht angegeben	0	1 (5,0%)	1 (1,0%)
Ethnie			
Hispanisch oder latino	10 (12,5%)	3 (15,0%)	13 (13,0%)
Non-hispanisch oder -latino	68 (85,0%)	17 (85,0%)	85 (85,0%)
Nicht angegeben	2 (2,5%)	0	2 (2,0%)
Baseline BMI (kg/m ²)			
Median	20,9	22,2	21,0
Min; Max	13,1; 36,6	17,6; 31,7	13,1; 36,6
HCV-Subgenotyp			
GT 1a	66 (82,5%)	15 (75,0%)	81 (81,0%)
GT 1b	14 (17,5%)	5 (25,0%)	19 (19,0%)
Zirrhose (kompensiert)			
Nein	31 (38,8%)	11 (55,0%)	42 (42,0%)
Ja	1 (1,3%)	0	1 (1,0%)
Unbekannt	48 (60,0%)	9 (45,0%)	57 (57,0%)
IL28B-GT			
CC	20 (25,0%)	4 (20,0%)	24 (24,0%)
CT	42 (52,5%)	11 (55,0%)	53 (53,0%)
TT	18 (22,5%)	5 (25,0%)	23 (23,0%)
Baseline HCV-RNA (I.E./mL)			
Median	957.500	1.925.000	984.500
Min; Max	47.400; 9.900.000	109.000; 6.470.000	47.400; 9.900.000

G337-1116: Gruppe 1 (Jugendliche 12 bis <18 Jahre)	HCV-GT 1: LDV/SOF 12 Wochen		
	TN ohne oder mit komp. Zirrhose (N=80)	TE ohne Zirrhose (N=20)	Gesamt (N=100)
	Baseline HCV-RNA (kategorial)		
<800.000 I.E./mL	36 (45,0%)	9 (45,0%)	45 (45,0%)
≥800.000 I.E./mL	44 (55,0%)	11 (55,0%)	55 (55,0%)
Baseline ALT (U/L)			
Median	36	38	36
Min; Max	9; 349	13; 139	9; 349
Baseline ALT (kategorial)			
≤1,5×ULN	61 (76,3%)	13 (65,0%)	74 (74,0%)
>1,5×ULN	19 (23,8%)	7 (35,0%)	26 (26,0%)
Ansprechen auf die vorhergehende Therapie			
Nonresponder	0	13 (65,0%)	13 (13,0%)
Relapser/Breakthrough	0	6 (30,0%)	6 (6,0%)
IFN-Unverträglichkeit	0	1 (5,0%)	1 (1,0%)
eGFR nach der Schwartz Formel (mL/min/1,73 m ²)			
Median	145,3	142,8	145,3
Min; Max	93,1; 287,3	93,2; 233,8	93,1; 287,3
Transmissionsweg			
kontaminierte Nadel oder i.v. Drogengebrauch	5 (6,3%)	0	5 (5,0%)
Bluttransfusion	1 (1,3%)	1 (5,0%)	2 (2,0%)
Kontakt mit HCV-Infizierten (außer vertikale Übertragung)	2 (2,5%)	0	2 (2,0%)
Vertikale Übertragung (infizierte Mutter)	65 (81,3%)	19 (95,0%)	84 (84,0%)
Unbekannt	7 (8,8%)	0	7 (7,0%)
Quelle: G337-1116 Interim CSR vom 16. Juni 2016, Table 8-4 u. 8-5			
ALT: Alanin-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; CSR: Klinischer Studienbericht; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; I.E.: Internationale Einheit; i.v.: Intravenös; IFN: Interferon; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; N: Anzahl der Patienten; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv; ULN: Oberer Normwert			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Die Studie G337-1116 ist eine noch laufende nicht-randomisierte, offene, multizentrische klinische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik (PK), Sicherheit und

Wirksamkeit von LDV/SOF±RBV bei jugendlichen und pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren (Gruppe 1) und im Alter von 3 bis <12 Jahren (Gruppe 2), die eine chronische HCV-Infektion vom GT 1, 3, 4, 5 oder 6 aufweisen.

Bislang liegen ausschließlich Ergebnisse aus der hier zulassungsrelevanten Gruppe 1 vor. Gemäß Studiendesign (Protokoll Version 4) waren in Gruppe 1 je nach GT, Vorbehandlung, Zirrhosestatus und Land unterschiedliche Therapieregime vorgesehen, jedoch weisen alle eingeschlossenen Patienten in Gruppe 1 eine chronische HCV-GT 1-Infektion auf und sind entweder therapienaiv (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) oder therapieerfahren ohne Zirrhose. Entsprechend erhielten alle in Gruppe 1 eingeschlossenen Patienten für insgesamt 12 Wochen einmal täglich LDV/SOF 90 mg/400 mg als Fixkombination.

Ein Teil der Patienten nahm zu Beginn der Studie an einer 10-tägigen PK-Lead-in-Phase mit abschließender umfassender PK-Untersuchung teil. Diese Patienten mussten ≥ 45 kg wiegen, therapienaiv sein und durften keine Zirrhose aufweisen. Während der PK-Phase erhielten die Patienten ebenfalls einmal täglich LDV/SOF 90 mg/400 mg und führten diese Therapie danach im Rahmen der Behandlungsphase ohne Unterbrechung weiter, bis sie die vorgesehene Gesamtbehandlungsdauer (PK-Lead-in-Phase+Behandlungsphase) von 12 Wochen erreichten.

Patientencharakteristika

Der Einschluss des ersten Patienten in die Studie G337-1116 erfolgte im November 2014. Insgesamt wurden 100 Jugendliche in Gruppe 1 eingeschlossen. Darunter waren 80 therapienaive Patienten²⁰ (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) und 20 therapieerfahrene²¹ Patienten ohne Zirrhose. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten mindestens eine Dosis der LDV/SOF-Therapie. Fast alle Patienten (99%) wurden für die vorgesehene Dauer von 12 Wochen behandelt; ein Patient brach die Studientherapie vorzeitig ab (Lost-to-follow-up).

Die meisten Patienten (84%) hatten sich durch eine vertikale Übertragung infiziert. Insgesamt wies der Großteil der Patienten eine HCV-Infektion vom Subgenotyp 1a auf (81%). Eine Minderheit der Patienten (24%) wies den IL28B-GT CC auf. Der Anteil der Patienten mit einem HCV-RNA-Wert ≥ 800.000 I.E./mL betrug 55%. Zu Studienbeginn betrug die mediane eGFR 145 mL/min/1,73 m² und 24% der therapienaiven Patienten sowie 35% der therapieerfahrenen Patienten hatten einen Baseline-ALT-Wert $>1,5 \times \text{ULN}$.

Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten war weiblich (63%), weiß (90%) und non-hispanisch oder -latino (85%). Das mediane Alter lag bei 15 Jahren (Spanne: 12–17); der Anteil der Patienten ≤ 15 Jahre betrug im therapieerfahrenen Kollektiv 55% und im

²⁰ Bei einem therapienaiven Patienten bestand eine durch eine vorhergegangene Biopsie nachgewiesene kompensierte Zirrhose.

²¹ Die insgesamt 20 therapieerfahrenen Patienten waren in der Mehrheit Nonresponder (65%) unter der vorhergehenden Therapie.

therapienaiven Kollektiv 65%. Der mediane BMI der Patienten belief sich zu Studienbeginn auf 21 kg/m².

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag ist aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der HCV-infizierten deutschen Population gegeben. Im Hinblick auf die Geschlechtsverteilung kam es laut Robert Koch-Institut (RKI) seit dem Jahr 2000 in Deutschland bei beiden Geschlechtern zu einer fast identischen Anzahl an gemeldeten Neuinfektionen [36], wobei es wechselnd mehr weibliche oder mehr männliche Jugendliche waren. So war im Jahr 2015 die Inzidenz bei männlichen Jugendlichen fast doppelt so hoch wie bei den weiblichen, 2016 lag sie jedoch bei den weiblichen Jugendlichen höher als bei männlichen [37]. In der Studie G337-1116 lag der Anteil der weiblichen Jugendlichen mit 63% etwas höher als der der männlichen, liegt jedoch mit den beim RKI über die letzten Jahre hinweg gemeldeten Zahlen in einer vergleichbaren Größenordnung.

Gemäß der für Deutschland relevanten Leitlinie ist der wesentliche Übertragungsweg bei Kindern die vertikale Transmission, bei Jugendlichen können auch der i.v. Drogengebrauch und Sexualkontakte eine Rolle spielen [21]. Der Hauptübertragungsweg in der Studie G337-1116 war die vertikale Infektion (84%), gefolgt von einer Infektion durch kontaminierte Nadeln oder i.v. Drogengebrauch (5%), Bluttransfusion (2%) und Kontakt mit HCV-Infizierten (2%). Der Transmissionsweg bei den in die Studie G337-1116 eingeschlossenen Jugendlichen steht somit in Einklang mit den in Deutschland relevanten Übertragungswegen.

Entsprechend den Bevölkerungsanteilen in Deutschland war der überwiegende Anteil der Studienpopulationen der G337-1116 weiß (90%).

Zusammenfassend ist daher von einer Übertragbarkeit der Studiendaten der G337-1116 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
G337-1116 Gruppe 1	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nein	Nein	Ja	Ja	Keine Angabe ^a

a: Gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie G337-1116 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende, offene Studie. Die Durchführung der Studie erfolgte im Einklang mit den ICH-GCP-Standards. Es gibt keine Anhaltspunkte für ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder für sonstige verzerrende Aspekte. Gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage in Anhang 4-F wird auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene verzichtet.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Mortalität	Morbidität SVR12	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	UE
G337-1116	Ja ^a	Ja	Nein	Ja

a: Im Rahmen der Darstellung der UE.
SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.3.3.1 SVR12 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts SVR12 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
G337-1116 Gruppe 1	Anzahl/Anteil von Patienten mit dauerhaftem virologischen Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende. Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen besteht bei Vorliegen eines HCV-RNA-Werts unterhalb der LLOQ des angewendeten Tests (COBAS® AmpliPrep®/COBAS® TaqMan®-HCV-Test v2.0; LLOQ: 15 I.E./mL). Imputationsregel: Ein fehlender HCV-RNA-Wert 12 Wochen nach Therapieende war jeweils durch einen HCV-RNA-Wert <LLOQ zu ersetzen, sofern sowohl davor als auch danach ein HCV-RNA-Wert <LLOQ gemessen worden war. Ansonsten war ein fehlender HCV-RNA-Wert 12 Wochen nach Therapieende durch einen HCV-RNA-Wert \geq LLOQ zu ersetzen.
HCV: Hepatitis C-Virus; I.E.: Internationale Einheit; LLOQ: Untere Quantifizierungsgrenze; RNA: Ribonukleinsäure	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SVR12 in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
G337-1116 Gruppe 1	Keine Angabe ^a	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
a: Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen. ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Die Operationalisierung des Endpunkts SVR12 erfolgte analog zu Studien, die der G-BA bereits in vorhergegangenen Nutzenbewertungsverfahren für unterschiedliche antivirale Substanzen in der Indikation Hepatitis C (HC) als adäquat betrachtet hat [13-20]. Der Endpunkt wurde in der betrachteten Studie durch eine objektive Messung bestimmt, weshalb eine Verzerrung trotz des offenen Studiendesigns nicht anzunehmen ist. Eine Messung der SVR12 liegt für 96 der 100 Patienten vor, die in Gruppe 1 eingeschlossen wurden, somit ist das ITT-Prinzip nicht verletzt. Die Werte der vier Patienten, für die keine Messung der SVR12 vorlag, wurden für die Auswertung imputiert. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte. In Bezug auf den Endpunkt per se liegen in der eingeschlossenen Studie somit keine relevanten verzerrenden Aspekte vor.

Bei der betrachteten Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte Studie ohne Kontrollarm, weshalb das Verzerrungspotenzial gemäß Dossiervorlage für alle Endpunkte der Studie als hoch einzustufen ist. Diese Vorgabe ist jedoch in diesem Fall für den Endpunkt SVR12 nicht zutreffend, da die Messung der SVR12 standardisierten und weithin anerkannten Kriterien folgt und der Endpunkt auch über Studien hinweg bei ausreichender Größe des Effekts als Vergleich der Wirksamkeit von antiviralen Substanzen dienen kann. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt niedrig eingeschätzt.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

G337-1116: Gruppe 1 (Jugendliche 12 bis <18 Jahre)	HCV-GT 1: LDV/SOF 12 Wochen		
	TN ohne oder mit komp. Zirrhose (N=80)	TE ohne Zirrhose (N=20)	Gesamt (N=100)
	SVR12 n (%)	77 (96,3%)	20 (100%)

Quelle: G337-1116 Interim CSR vom 16. Juni 2016, Table 9-1
Bei einem Patienten wurde entsprechend der prädefinierten Imputationsregel ein fehlender HCV-RNA-Wert 12 Wochen nach Therapieende durch HCV-RNA <LLOQ ersetzt, da die HCV-RNA sowohl 4 Wochen als auch 24 Wochen nach Therapieende bei <LLOQ lag.
CSR: Klinischer Studienbericht; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; LLOQ: Untere Quantifizierungsgrenze; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv

Bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten lag der Anteil der Patienten, die 12 Wochen nach Therapieende die SVR zeigten, bei 97%. Im therapienaiven Kollektiv erreichten 77 der insgesamt 80 Patienten die SVR12 (96%), einschließlich des Patienten mit einer durch Biopsie bestätigten kompensierten Zirrhose. Im therapieerfahrenen Kollektiv erreichten alle 20 Patienten die SVR12.

Folgende drei Patienten erreichten die SVR12 nicht:

- Ein Patient absolvierte die Visite zu Woche 4 und erschien nicht zu weiteren Visiten, die Viruslast dieses Patienten war zu Behandlungswoche 2 und 4 nicht nachweisbar. Für eine spätere Auswertung, die für die Publikation der Studie G337-1116 durchgeführt wurde, lagen für diesen Patienten allerdings Daten zur Follow-up-Woche 24 vor [30]. Da zu diesem Zeitpunkt keine Viruslast nachweisbar war, wurde dieser Patient in der Studienpublikation als Responder hinsichtlich der SVR12 gewertet.

- Ein Patient erhielt die Studienmedikation wie vorgesehen für 12 Wochen, schloss die Behandlungsphase mit der Visite zu Woche 12 ab und war dann Lost-to-follow-up. Die Viruslast dieses Patienten war zu Behandlungswoche 8 und 12 nicht nachweisbar.
- Ein Patient erhielt die Studienmedikation wie vorgesehen für 12 Wochen und schloss die Behandlungsphase mit der Visite zu Woche 12 ab. Während der Nachbeobachtungsphase absolvierte er keine weiteren Visiten, die Visite zur Follow-up-Woche 12 steht noch aus. Die Viruslast dieses Patienten war zu Behandlungswoche 8 und 12 nicht nachweisbar.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Gemäß Abschnitt 4.3.2.3.2.1 ist eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studie G337-1116 mit der Population der HCV-infizierten jugendlichen Patienten in Deutschland gegeben. Die Erhebung der SVR12 ist gemäß Leitlinien der primäre Endpunkt in Studien bei HCV-infizierten Patienten [21-24]. Da die SVR zudem objektiv und unabhängig vom Studienort erfasst wird, ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.2 UE – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
G337-1116 Gruppe 1	<p>Anzahl/Anteil der Patienten mit bestimmten UE, die während der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.</p> <p>Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden folgende UE berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE allgemein: <ul style="list-style-type: none"> ○ SUE ○ Therapieabbruch aufgrund von UE ○ Tod • Häufige UE: definiert als UE $\geq 5\%$ (PT) • Weitere UE von Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) ○ Psychiatrische Erkrankungen (SOC) ○ Anämie (PT) ○ Exanthem (Rash) (PT)
PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
G337-1116 Gruppe 1	Keine Angabe ^a	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
a: Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen. ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgte standardisiert gemäß GCP. Insbesondere für SUE ist aufgrund der mit diesen Ereignissen verbundenen objektiven Kriterien nicht von einer relevanten Verzerrung durch das offene Studiendesign auszugehen [38].

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle in die Gruppe 1 eingeschlossenen Patienten bei der Analyse der UE berücksichtigt wurden. Des Weiteren gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die den Endpunkt UE verzerren könnten. Bei der betrachteten Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte Studie ohne Kontrollarm, weshalb das Verzerrungspotenzial gemäß Dossievorlage für alle Endpunkte der Studie als hoch einzustufen ist. Diese Vorgabe ist jedoch in diesem Fall für den Endpunkt UE nicht zutreffend, da die Erhebung der UE standardisierten und weithin anerkannten Kriterien folgt und auch über Studien hinweg als Vergleich der Sicherheit von antiviralen Substanzen dienen kann. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt niedrig eingeschätzt.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

G337-1116: Gruppe 1 (Jugendliche 12 bis <18 Jahre)	GT 1: LDV/SOF 12 Wochen^a (N=100)
UE allgemein, n (%)	
SUE	0
Therapieabbruch aufgrund von UE	0
Tod	0
Häufige UE (PT) (≥5%), n (%)	
Kopfschmerzen	27 (27,0%)
Diarrhö	14 (14,0%)
Fatigue	13 (13,0%)
Übelkeit	11 (11,0%)
Erbrechen	11 (11,0%)
Husten	10 (10,0%)
Oropharyngeale Schmerzen	10 (10,0%)
Abdominalschmerzen	7 (7,0%)
Oberbauchschmerzen	7 (7,0%)
Nasopharyngitis	7 (7,0%)
Verstopfte Nase	6 (6,0%)
Infektion der oberen Atemwege	6 (6,0%)
Dysmenorrhö	5 (5,0%)
Weitere UE von Interesse, n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	24 (24,0%)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	7 (7,0%)
Anämie (PT)	0
Exanthem (PT)	1 (1,0%)
a: UE werden für die gesamte Studienpopulation unabhängig vom Behandlungsstatus (TN und TE) dargestellt, da ein Einfluss einer mit zeitlichem Abstand durchgeführten vorherigen Behandlung mit PEG-IFN+RBV auf die Verträglichkeit von LDV/SOF entsprechend der bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse in der HCV-Therapie biologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründbar ist.	
Quelle: G337-1116 Interim CSR vom 16. Juni 2016, Table 11-2, 11-3 u. Source Table 15.11.2.1.2	
CSR: Klinischer Studienbericht; GT: Genotyp; LDV: Ledipasvir; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit mind. einem Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SOF: Sofosbuvir; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; TE: Therapienaiv; TN: Therapieerfahren	

Es traten keine SUE, keine Therapieabbrüche aufgrund von UE und keine Todesfälle auf.

Die häufigsten UE (PT) waren Kopfschmerzen (27%), Diarrhö (14%), Fatigue (13%), Übelkeit (11%), Erbrechen (11%), Husten (10%) und oropharyngeale Schmerzen (10%). Alle weiteren UE traten bei weniger als 10% der Patienten auf.

Bei den UE von Interesse zeigten sich UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 24% der Patienten, Psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bei 7% der Patienten auf. Es gab keine Fälle von Anämie, ein Patient (1%) hatte ein Exanthem.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Gemäß Abschnitt 4.3.2.3.2.1 ist eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studie G337-1116 mit der Population der HCV-infizierten jugendlichen Patienten in Deutschland gegeben. Da die UE zudem anhand definierter Kriterien und unabhängig vom Studienort erfasst werden, ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Eine Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren ist im Rahmen der Darstellung nicht-vergleichender Studien nicht möglich. Da die Vorlage von a priori geplanten Subgruppenanalysen in der Dossievorlage explizit gefordert wird, werden die a priori geplanten Subgruppenanalysen aus der Studie G337-1116 Gruppe 1 zum zbAM LDV/SOF dargestellt. Dabei sind die Subgruppenanalysen ausschließlich für den Endpunkt SVR12 präspezifiziert; diese umfassen die folgenden Subgruppenmerkmale²²: Alter, Geschlecht, Rasse, Ethnie, Baseline Körpergewicht, HCV-Subgenotyp, IL28B-GT, Baseline HCV-RNA, Baseline ALT, IFN-Eignung, Ansprechen auf die vorhergehende Therapie, Status der Studientherapie (abgeschlossen/abgebrochen) und Adhärenz in Bezug auf das Therapieschema der Studie.

Diese a priori geplanten Subgruppenanalysen der Studie G337-1116 Gruppe 1 umfassen die in der Dossievorlage geforderten Charakteristika Alter, Geschlecht und Schweregrad (gemessen über HCV-RNA zu Baseline). Da die Studie G337-1116 Gruppe 1 überwiegend in den USA durchgeführt wurde (91% der 100 Patienten wurden in Studienzentren in den USA eingeschlossen), sind Subgruppenanalysen nach Ländern nicht sinnvoll. Da pro Studienzentrum nie mehr als zehn Patienten eingeschlossen wurden, werden Subgruppenanalysen nach Zentren ebenfalls nicht dargestellt. Sämtliche Trennpunkte von stetigen Subgruppenmerkmalen wurden im statistischen Analyseplan präspezifiziert.

²² Die zusätzlich a priori geplante Subgruppe zu den GT ist im Rahmen des vorliegenden Dossiers nicht relevant, da ausschließlich GT 1 betrachtet wird.

Tabelle 4-38: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

G337-1116: Gruppe 1 (Jugendliche 12 bis <18 Jahre)	GT 1: LDV/SOF 12 Wochen		
	TN ohne oder mit komp. Zirrhose (N=80)	TE ohne Zirrhose (N=20)	Gesamt (N=100)
SVR12, n/N (%)			
Alter			
≤15	51/52 (98,1%)	11/11 (100%)	62/63 (98,4%)
>15	26/28 (92,9%)	9/9 (100%)	35/37 (94,6%)
Geschlecht			
Männlich	29/30 (96,7%)	7/7 (100%)	36/37 (97,3%)
Weiblich	48/50 (96,0%)	13/13 (100%)	61/63 (96,8%)
Rasse			
Schwarz	7/7 (100%)	0/0	7/7 (100%)
Nicht-schwarz	70/73 (95,9%)	19/19 (100%)	89/92 (96,7%)
Ethnie			
Hispanisch oder latino	9/10 (90,0%)	3/3 (100%)	12/13 (92,3%)
Non-hispanisch oder -latino	66/68 (97,1%)	17/17 (100%)	83/85 (97,6%)
Baseline Körpergewicht			
≤Median (57,9 kg)	42/42 (100%)	8/8 (100%)	50/50 (100%)
>Median (57,9 kg)	35/38 (92,1%)	12/12 (100%)	47/50 (94,0%)
HCV-Subgenotyp			
1a	64/66 (97,0%)	15/15 (100%)	79/81 (97,5%)
1b	13/14 (92,9%)	5/5 (100%)	18/19 (94,7%)
IL28B-GT			
CC	20/20 (100%)	4/4 (100%)	24/24 (100%)
Nicht-CC	57/60 (95,0%)	16/16 (100%)	73/76 (96,1%)
CT	39/42 (92,9%)	11/11 (100%)	50/53 (94,3%)
TT	18/18 (100%)	5/5 (100%)	23/23 (100%)
Baseline HCV-RNA			
<800.000 I.E./mL	34/36 (94,4%)	9/9 (100%)	43/45 (95,6%)
≥800.000 I.E./mL	43/44 (97,7%)	11/11 (100%)	54/55 (98,2%)
Baseline ALT			
≤1,5×ULN	58/61 (95,1%)	13/13 (100%)	71/74 (95,9%)
>1,5×ULN	19/19 (100%)	7/7 (100%)	26/26 (100%)
IFN-Eignung			
IFN-geeignet	76/79 (96,2%)	0/0	76/79 (96,2%)
IFN-ungeeignet	1/1 (100%)	0/0	1/1 (100%)
Ansprechen auf die vorhergehende Therapie			
IFN-unverträglich	0/0	1/1 (100%)	1/1 (100%)
Nonresponder	0/0	13/13 (100%)	13/13 (100%)
Relapser/Breakthrough	0/0	6/6 (100%)	6/6 (100%)

G337-1116: Gruppe 1 (Jugendliche 12 bis <18 Jahre)	GT 1: LDV/SOF 12 Wochen		
	TN ohne oder mit komp. Zirrhose (N=80)	TE ohne Zirrhose (N=20)	Gesamt (N=100)
	Status der Studientherapie		
Studientherapie abgeschlossen	77/79 (97,5%)	20/20 (100%)	97/99 (98,0%)
Studientherapie abgebrochen	0/1	0/0	0/1
Adhärenz			
<80%	8/9 (88,9%)	2/2 (100%)	10/11 (90,9%)
≥80%	69/71 (97,2%)	18/18 (100%)	87/89 (97,8%)
Quelle: G337-1116 Interim CSR vom 16. Juni 2016, Table 9-5			
ALT: Alanin-Aminotransferase; CSR: Klinischer Studienbericht; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; I.E.: Internationale Einheit; IFN: Interferon; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologischen Ansprechen; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv; ULN: Oberer Normwert			

Hinsichtlich der SVR12 zeigen sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Subgruppen. Die einzige Subgruppe mit einer SVR12 von <90%, war die Subgruppe der Patienten mit einer Adhärenz <80%. In dieser Subgruppe erreichten acht von neun Patienten (89%) SVR12.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

G337-1116: Gruppe 1

Endpunkt: SVR12

Insgesamt erreichten 97% von 100 Patienten die SVR12, darunter 96% der 80 therapienaiven und 100% der 20 therapieerfahrenen Patienten.

Folgende drei Patienten erreichten die SVR12 nicht:

- Ein Patient absolvierte die Visite zu Woche 4 und erschien nicht zu weiteren Visiten, die Viruslast dieses Patienten war zu Behandlungswoche 2 und 4 nicht nachweisbar. Für eine spätere Auswertung, die für die Publikation der Studie G337-1116 durchgeführt wurde, lagen für diesen Patienten allerdings Daten zur Follow-up-Woche 24 vor [30]. Da zu diesem Zeitpunkt keine Viruslast nachweisbar war, wurde dieser Patient in der Studienpublikation als Responder hinsichtlich der SVR12 gewertet.
- Ein Patient erhielt die Studienmedikation wie vorgesehen für 12 Wochen, schloss die Behandlungsphase mit der Visite zu Woche 12 ab und war dann Lost-to-follow-up. Die Viruslast dieses Patienten war zu Behandlungswoche 8 und 12 nicht nachweisbar.
- Ein Patient erhielt die Studienmedikation wie vorgesehen für 12 Wochen und schloss die Behandlungsphase mit der Visite zu Woche 12 ab. Während der Nachbeobachtungsphase absolvierte er keine weiteren Visiten, die Visite zur Follow-up-Woche 12 steht noch aus. Die Viruslast dieses Patienten war zu Behandlungswoche 8 und 12 nicht nachweisbar.

Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den verschiedenen untersuchten Subgruppen.

Endpunkt: UE

Es traten keine SUE, keine Therapieabbrüche aufgrund von UE und keine Todesfälle auf.

Die häufigsten UE (PT) waren Kopfschmerzen (27%), Diarrhö (14%), Fatigue (13%), Übelkeit (11%), Erbrechen (11%), Husten (10%) und oropharyngeale Schmerzen (10%). Alle weiteren UE traten bei weniger als 10% der Patienten auf.

Hinsichtlich der UE von Interesse zeigten sich Ereignisse aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 24% der Patienten, Psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bei 7% der Patienten auf. Es gab keine Fälle von Anämie (PT), ein Patient (1%) hatte ein Exanthem (PT).

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zu dem zbAM LDV/SOF wird die Studie G337-1116 vorgelegt. In dieser Studie wird die PK, Wirksamkeit und Sicherheit von LDV/SOF bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-GT 1-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose untersucht.

Wie bei Studien mit Jugendlichen und Kindern üblich, wurde die Studie G337-1116 nicht-vergleichend durchgeführt, somit gibt es keine Vergleichsgruppe. Entsprechend waren direkt vergleichende Studien mit der jeweiligen zVT nicht verfügbar, ebenso konnten wegen fehlender Brückenkomparatoren keine adjustierten direkten Vergleiche nach Bucher et al. durchgeführt werden [39]. Somit werden im Rahmen dieses Dossiers die Endpunkte SVR12 und UE nicht-vergleichend dargestellt.

Ungeachtet der für diese Altersgruppe nicht verfügbaren direkt oder indirekt vergleichenden Evidenz kann ein Zusatznutzen für die Population der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren gegenüber der jeweiligen zVT aufgrund der hier vorliegenden besonderen Fallkonstellation gezeigt werden:

Für therapienaive Patienten hat der G-BA die zVT PEG-IFN+RBV festgelegt.

- 3) Hinsichtlich des Vergleichs mit der zVT PEG-IFN+RBV stellt der G-BA in den bisherigen Verfahren zu HCV-Therapien (SOF, Daclatasvir, LDV/SOF, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Simeprevir [13, 16, 18-20]) zum Endpunkt SVR12 grundsätzlich fest, dass die Betrachtung einzelner Studienarme zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann, da „eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist.“
- 4) Hinsichtlich der IFN-assoziierten Nebenwirkungen konstatiert der G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu LDV/SOF (erwachsene Patienten), dass die Möglichkeit einer IFN-freien Therapie mit einer Behandlungsdauer von 12 (oder 24) Wochen gegenüber der IFN-haltigen zVT als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen zu bewerten ist [13]. In den Tragenden Gründen zum Beschluss zu SOF/VEL hält der G-BA fest, dass „bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen Interferon-freie gegenüber Interferon-haltigen Behandlungsregimen bevorzugt berücksichtigt werden“, und begründet dies mit der Vielzahl von zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen von IFN-basierten Therapien. Entsprechend dieser Einschätzung hat der G-BA während des Verfahrens zur SOF/VEL die zVT für die Behandlung von GT 5- und GT 6-Infektionen (Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) bei Erwachsenen angepasst und LDV/SOF anstelle von PEG-IFN+RBV festgelegt. Von besonderer Bedeutung für die hier vorliegende Fragestellung ist die Tatsache, dass die Festlegung von LDV/SOF für diese Populationen ohne Vorlage weiterer Daten und den Nachweis eines Zusatznutzens, und damit allein auf Basis der Vorteile von IFN-freien im Vergleich zu IFN-haltigen Regimen als zVT erfolgt ist [40].

Vor diesem Hintergrund ist ein direkter Vergleich des DAA-Regimes LDV/SOF mit der zVT PEG-IFN+RBV zum Nachweis des Zusatznutzens von LDV/SOF schon allein aufgrund des per se deutlich ungünstigeren Nebenwirkungsprofils IFN-basierter Therapien nicht mehr

notwendig; erschwerend hinzu kommen noch die lange Behandlungsdauer, die die Nebenwirkungsproblematik noch weiter verstärken und die suboptimale Wirksamkeit .

Zusammenfassend besteht für die therapie-naive jugendliche Population somit eine Ausnahmekonstellation, die die Berücksichtigung von nicht-vergleichenden Studien im Vergleich zu den bisherigen IFN-haltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt.

Für therapieerfahrene Patienten hat der G-BA die zVT BSC festgelegt.

BSC ist keine antivirale Therapie, sondern eine Therapie zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität, eine Viruselimination ist unter BSC somit nicht zu erwarten; eine spontane Viruselimination ist nach dem 4. Lebensjahr nach einer vertikalen Ansteckung (der wesentliche Infektionsweg bei Kindern und Jugendlichen) äußerst unwahrscheinlich [41-43]. Das zu bewertende DAA-Regime LDV/SOF hingegen ist nachweislich antiviral wirksam und führt in nahezu allen Fällen zur Heilung.

Auch dies stellt eine besonders gelagerte Fallkonstellation dar, in der eine Bewertungsentscheidung auf Grundlage der vorgelegten nicht-vergleichenden Studie getroffen werden kann:

Im Verfahren zu SOF/VEL wurden bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose und HCV-GT 2-6 einzelne Behandlungsarme im Dossier dargestellt, vergleichende Daten zur zVT BSC wurden nicht vorgelegt. Dessen ungeachtet hat der G-BA auf Basis der vorgelegten Daten mit folgender Begründung einen Zusatznutzen für SOF/VEL in dieser Population festgestellt: „Aufgrund der erreichten Größenordnung des SVR12 wird trotz des Vorliegens einarmiger Daten weniger Patienten eine Kausalität mit der Behandlung als hinreichend medizinisch plausibel erachtet, da eine spontane Viruselimination nur in seltenen Einzelfällen beobachtet wird. Ausgehend hiervon, sowie unter Berücksichtigung der Tatsache, dass auch unter der nicht antiviral wirksamen Vergleichstherapie BSC in der Regel keine Viruselimination zu erwarten ist, besteht eine Konstellation, die die Berücksichtigung einzelner Studienarme zu SOF/VEL rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können“ [40].

Zusammengefasst liegt somit auch für die therapieerfahrene jugendliche Population eine Ausnahmekonstellation vor, auf deren Basis wegen der oben genannten Gründe auf Grundlage der Betrachtung einzelner Behandlungsgruppen im vorliegenden Verfahren ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der

Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Mit dem NS5B-Polymerase-Inhibitor SOF und dem NS5A-Inhibitor LDV enthält die fixkombinierte Koformulierung LDV/SOF zwei unterschiedliche DAA, die das HCV an zwei verschiedenen Stellen angreifen. LDV/SOF wurde am 17. November 2014 von der Europäischen Kommission für die Behandlung der CHC (GT 1, 3 und 4) bei Erwachsenen zugelassen. Im Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA LDV/SOF im Vergleich zu PEG-IFN+RBV mit Beschluss vom 21. Mai 2015 für Patienten mit HCV-GT 1 (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Patienten mit HCV-GT 4 (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) einen geringen Zusatznutzen zugesprochen [36]; für Patienten mit dekomensierter Zirrhose mit HCV-GT 1 wurde ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, für Patienten mit HCV-GT 3 wurde der Zusatznutzen als nicht belegt angesehen. In Folge des Bewertungsergebnisses wurde LDV/SOF vom G-BA konsequenterweise als zVT für die HCV-GT 1 und 4 benannt. . Am 18. Dezember 2015 wurde die Zulassung von LDV/SOF auf Patienten mit HCV-GT 5- und 6 erweitert²³, und mittlerweile wurde LDV/SOF ohne Vorlage weiterer Daten auch für diese beiden Populationen vom G-BA als zVT festgelegt [40]. In der klinischen Praxis ist LDV/SOF bei

²³ Nach Rücksprache mit dem G-BA bestand für die Zulassungserweiterung aufgrund der Art der Änderung (größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe b der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission) keine Dossierpflicht.

Erwachsenen inzwischen der in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlene und breit eingesetzte Therapiestandard vor allem bei Patienten mit HCV-GT 1 und 4 [24, 44-46]. Außer für HCV-GT 3-Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung gibt es für alle Patientenpopulationen, für die eine LDV/SOF-Behandlung zugelassen ist, RBV-freie Behandlungsoptionen.

Die nachfolgende Ableitung des Zusatznutzens von LDV/SOF bei Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) erfolgt auf Basis der Ergebnisse der SVR12 und der UE der nicht-vergleichenden, offenen, multizentrischen Studie G337-1116 sowie auf Basis des Transfers klinischer Evidenz. Dem Vorgehen der EMA folgend kann ungeachtet der vorliegenden nicht-vergleichenden und nicht alle Populationen umfassenden Evidenz auf Basis der im Folgenden beschriebenen besonderen Fallkonstellationen auch für die Population der therapienaiven respektive therapieerfahrenen Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren mit HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 ein Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen zVT gezeigt werden.

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass die therapeutischen Möglichkeiten für Jugendliche mehr als limitiert sind: So ist der Therapiestandard für diese Population in Deutschland nach wie vor die unzureichend wirksame und für Erwachsene mittlerweile obsolete Therapie aus PEG-IFN in Kombination mit RBV [21], die zudem nur für therapienaive jugendliche Patienten zugelassen und mit Vorsicht²⁴ einzusetzen ist; für therapieerfahrene jugendliche Patienten liegt bis anhin überhaupt keine zugelassene antivirale Therapieoption vor. Mit der Zulassung des DAA-Regimes LDV/SOF für Jugendliche (12 bis <18 Jahre) können erstmals jugendliche Patienten unabhängig vom Behandlungsstatus mit einem direkt antiviral wirksamen, IFN- und RBV-freien Regime therapiert werden; für therapieerfahrene Jugendliche stellt LDV/SOF die erste antiviral wirksame und zugelassene Behandlungsoption überhaupt dar.

Jugendliche von 12 bis <18 Jahre vom HCV-GT 1

Morbidität (SVR12)

Bei einer Therapiedauer von 48 Wochen erreichten <60% der Jugendlichen mit einer Infektion mit dem in Deutschland häufigsten HCV-GT 1 (rund 75-80% der HCV-Infektionen [47-49]) unter der zVT PEG-IFN+RBV die SVR [50-52] - schlussendlich ist damit für eine Vielzahl der HCV-infizierten Jugendlichen die Therapie mit PEG-IFN+RBV erfolglos [43]. Wie ausführlich beschrieben, ist die für therapieerfahrene Patienten festgelegte zVT BSC nicht antiviral wirksam, eine Viruselimination unter BSC ist ebenso unwahrscheinlich wie eine spontane Viruselimination, die nur in seltenen Einzelfällen auftritt [13].

Unter LDV/SOF liegt die Ansprechrate (SVR12) bei therapienaiven Jugendlichen mit einer HCV-GT 1-Infektion bei 96%²⁵ (77/80) und bei therapieerfahrenen Jugendlichen bei 100%

²⁴ Bei der Entscheidung, die Behandlung im Kindesalter zu beginnen, ist es wichtig zu beachten, dass die Kombinationstherapie zu Wachstumsverzögerungen führen kann. Die Reversibilität einer Wachstums hemmung ist ungewiss. Die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung sollte von Fall zu Fall getroffen werden [4].

²⁵ Folgende drei Patienten erreichten die SVR12 nicht:

(20/20), was bedeutet, dass mit LDV/SOF nunmehr nahezu alle HCV-GT 1-Patienten geheilt werden können – dies zudem mit einer im Vergleich zu PEG-IFN+RBV deutlich verkürzten Behandlungsdauer von zumeist nur 8 oder 12 Wochen.

Daher liegt bei beiden jugendlichen Populationen eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, und es ergibt sich für den Endpunkt **SVR12** ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von LDV/SOF bei Jugendlichen unabhängig vom Behandlungsstatus.

UE

Eine PEG-IFN+RBV-haltige Therapie ist nicht nur unzureichend wirksam, sondern auch mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert – diese Beschwerden werden auch in Studien mit Kindern und Jugendlichen beschrieben [49-58]: Zu den sehr häufigen ($\geq 1/10$) Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Injektionsstelle [4, 59, 60], desgleichen grippeähnliche Beschwerden wie Fatigue, Kopfschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparates und Fieber [4, 5, 59, 60] sowie klinisch relevante Veränderungen des Blutbildes (Leukozytopenie, Granulozytopenie, Erythrozytopenie, Thrombozytopenie), die teils mit einer erhöhten Infektrate, teilweise mit lebensbedrohlichen Infektionen, einhergehen [4, 5, 49-62]. Auch psychiatrische Erkrankungen wie Schlaflosigkeit und Depressionen werden mit PEG-IFN in Verbindung gebracht [4, 49-61]. Langzeitdaten von mit PEG-IFN+RBV-behandelten pädiatrischen Patienten (3 bis 17 Jahre) zeigen, 2-5 Jahre nach der Therapie beträchtliche Wachstumsverzögerung bei über 30% der Patienten [4, 59, 60, 63]. Entsprechend finden sich in den Fachinformationen der IFN Warnhinweise zum Wachstum und der Entwicklung von pädiatrischen Patienten. Der G-BA hat bereits mehrfach beschrieben, dass die Vermeidung von Nebenwirkungen durch eine IFN-freie gegenüber einer IFN-haltigen Therapie aufgrund der Vielzahl von zum Teil schwerwiegenden IFN-assoziierten Nebenwirkungen als relevant zu bewerten ist [13, 16-19]. In den Tragenden Gründen zu SOF/VEL beschreibt der G-BA explizit, dass „bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen Interferon-freie gegenüber Interferon-haltigen Behandlungsregimen bevorzugt berücksichtigt werden“ und begründet dies mit der Vielzahl von zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen von IFN-basierten Therapien [40]. Auch bevorzugt der G-BA, wenn klinisch und zulassungsgemäß möglich, per se RBV-freie Therapien – so wurden die RBV-haltigen Varianten der zVT

-
- Ein Patient absolvierte die Visite zu Woche 4 und erschien nicht zu weiteren Visiten, die Viruslast dieses Patienten war zu Behandlungswoche 2 und 4 nicht nachweisbar. Für eine spätere Auswertung, die für die Publikation der Studie G337-1116 durchgeführt wurde, lagen für diesen Patienten allerdings Daten zur Follow-up-Woche 24 vor. Da zu diesem Zeitpunkt keine Viruslast nachweisbar war, wurde dieser Patient in der Studienpublikation als Responder hinsichtlich der SVR12 gewertet.
 - Ein Patient erhielt die Studienmedikation wie vorgesehen für 12 Wochen, schloss die Behandlungsphase mit der Visite zu Woche 12 ab und war dann Lost-to-follow-up. Die Viruslast dieses Patienten war zu Behandlungswoche 8 und 12 nicht nachweisbar.
 - Ein Patient erhielt die Studienmedikation wie vorgesehen für 12 Wochen und schloss die Behandlungsphase mit der Visite zu Woche 12 ab. Während der Nachbeobachtungsphase absolvierte er keine weiteren Visiten, die Visite zur Follow-up-Woche 12 steht noch aus. Die Viruslast dieses Patienten war zu Behandlungswoche 8 und 12 nicht nachweisbar.

LDV/SOF für die zirrhotischen Patienten mit HCV-GT 1 sowie 4-6 explizit nicht als zVT in den neueren HCV-Verfahren festgelegt, sondern der Verlängerung der Therapiedauer der Vorzug gegeben [64].

LDV/SOF hingegen ist sehr gut verträglich – das bei Erwachsenen nachgewiesene gute Verträglichkeitsprofil bestätigt sich bei den Jugendlichen vollumfänglich: In der Studie G337-1116 traten keine SUE, keine Therapieabbrüche aufgrund von UE oder Todesfälle auf. Die häufigsten UE (PT) waren Kopfschmerzen (27%), Diarrhö (14%), Fatigue (13%), Übelkeit (11%), Erbrechen (11%), Husten (10%) und oropharyngeale Schmerzen (10%)²⁶. Entsprechend führt eine Therapie mit LDV/SOF im Vergleich zu PEG-IFN+RBV bei therapienaiven Patienten²⁷ zu einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Somit liegt im vorliegenden Fall für therapienaive Jugendliche per se ein Zusatznutzen von LDV/SOF im Vergleich zur zVT PEG-IFN+RBV hinsichtlich UE vor, da durch LDV/SOF in dieser Population eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird. Für den Endpunkt UE ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von LDV/SOF bei therapienaiven Jugendlichen. Für therapieerfahrene Patienten ist festzuhalten, dass mit LDV/SOF die erste antiviral wirksame und zugelassene Therapie überhaupt zur Verfügung steht, die auch in dieser Population ausgezeichnet verträglich ist.

Fazit

In der Gesamtschau aus SVR12 und UE sowie unter Berücksichtigung der deutlich verkürzten Behandlungsdauer ist für LDV/SOF somit ein **erheblicher Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt) für Jugendliche mit einer chronischen HCV-GT 1-Infektion unabhängig vom Behandlungsstatus abzuleiten.

Jugendliche von 12 bis <18 Jahre vom HCV-GT 4, 5 oder 6

Zwar liegen für Jugendliche nur Daten zum HCV-GT 1 vor, allerdings ist auf Basis des Transfers von klinischer Evidenz auch für Jugendliche mit einer chronischen HCV-Infektion vom HCV-GT 4, 5 oder 6 unabhängig vom Behandlungsstatus ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt) abzuleiten: Entsprechend des Vorgehens der EMA können die Daten zu den HCV-GT 3, 4, 5 und 6 aufgrund der identischen Erkrankungsursache sowie der Vergleichbarkeit des Krankheitsbilds und der auf Basis der klinischen Evidenz nachweislich vergleichbaren Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von den Erwachsenen extrapoliert werden. Dies erscheint vor allem auch valide vor dem Hintergrund, dass der HCV-GT 1 als proof-of-concept herangezogen werden kann: Für Patienten vom HCV-GT 1 liegen Daten sowohl für Jugendliche als auch für Erwachsene vor

²⁶ UE werden für die gesamte Studienpopulation unabhängig vom Behandlungsstatus (TN und TE) dargestellt, da ein Einfluss einer mit zeitlichem Abstand durchgeführten vorherigen Behandlung mit PEG-IFN+RBV auf die Verträglichkeit von LDV/SOF entsprechend der bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse in der HCV-Therapie biologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründbar ist.

²⁷ 80% der Jugendlichen in der Studie G337-1116 waren therapienaiv.

und es zeigen sich weder hinsichtlich der Ansprechraten noch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils klinische Unterschiede zwischen den Altersgruppen.

In diesem Zusammenhang beschreibt die EMA nach Analyse der vorgelegten pharmakokinetischen Daten wie folgt:

“The models for SOF and GS-33007 do not contain any relationship to body size, which is seems adequate for the adolescents (12-17 years) population [...]” [65].

Hinsichtlich der Wirksamkeit postuliert die EMA basierend auf PEG-IFN+RBV-Studien identische Ansprechraten.

“Only GT1 patients were de facto included, and all but one subject were non-cirrhotic. However, the liver is enzymatically mature far earlier than the age of 12 and the baseline factors such as viral load and fibrosis grade are generally more favourable in the paediatric population. Also, efficacy studies with interferon and ribavirin in the paediatric population indicates that cure rates were similar between adults and adolescents across genotypes [...]. Therefore, it should be possible to extrapolate efficacy in children aged 12 to <18 years who are infected with other HCV genotypes, as well as cirrhotic patients, from adult efficacy data as long as the drug exposure is similar.” [65].

Auch bezüglich der Sicherheit geht die EMA davon aus, dass es keine Unterschiede zwischen Erwachsenen und Jugendlichen gibt:

“In this limited paediatric dataset, there are no signs that the safety profile differs from what is previously known from studies of adult subjects and the post-marketing experience in adult patients. SOF/LDV was generally well-tolerated and very few severe or serious adverse events were observed. [...] The safety profile sofosbuvir/ledipasvir is favourable in paediatric patients aged 12-18 years.” [65].

Zusammengefasst liegen bei Jugendlichen und Erwachsenen eine identische Erkrankungsursache und ein vergleichbares Krankheitsbild vor; hinsichtlich der Pharmakokinetik zeigen sich ebenfalls keine Unterschiede und auch die klinischen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit sind vollumfänglich vergleichbar. Vor diesem Hintergrund erscheint der auch von der EMA vorgenommene Evidenztransfer auf die HCV-GT 3, 4, 5 und 6 sowohl medizinisch nachvollziehbar als auch sinnvoll – dies insbesondere auch in Anbetracht des außerordentlich hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Population: So standen für die therapienaiven Jugendlichen bis anhin nur die unzureichend wirksame und schlecht verträgliche Interferon-basierte Therapie zur Verfügung und für die therapieerfahrenen Jugendlichen gab es bis dato überhaupt keine zugelassene Therapie.

Im Hinblick auf den analog zur Evidenz zu übertragenen Zusatznutzen bei HCV-GT 4 ist die Nutzenbewertung von LDV/SOF für Erwachsene heranzuziehen: Hier ist zunächst

festzuhalten, dass die damals vom G-BA für Erwachsene festgelegte zVT PEG-IFN+RBV²⁸ identisch ist mit der zVT für therapie-naive jugendliche Patienten. Im Vergleich zur zVT PEG-IFN+RBV hat der G-BA für LDV/SOF für Patienten mit HCV-GT 1 und 4 einen Zusatznutzen festgestellt (für den HCV-GT 3 wurde ein Zusatznutzen bei Erwachsenen als nicht belegt angesehen, daher wird HCV-GT 3 auch für die Jugendlichen nicht weiter diskutiert). Vor dem Hintergrund der Vergleichbarkeit von Erkrankungsursache, Krankheitsbild, Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit ist der bei Erwachsenen mit HCV-GT 4 festgestellte Zusatznutzen bei identischer zVT auf die therapie-naiven Jugendlichen übertragbar. Für die im Rahmen einer nicht-dossierpflichtigen Zulassungserweiterung zugelassenen HCV-GT 5 und 6 liegt zwar keine explizite Nutzenbewertung vor, dessen ungeachtet ist für diese beiden Populationen implizit von einem Zusatznutzen auszugehen – so wurde im Rahmen des Verfahrens zu SOF/VEL die zVT für die HCV-GT 5 und 6 vom G-BA mit folgender Rationale angepasst: „Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen werden Interferon-freie gegenüber Interferon-haltigen Behandlungsregimen bevorzugt berücksichtigt. Wie auch in den Tragenden Gründen zu den oben genannten Beschlüssen ausgeführt, sind Interferon-basierte Therapien assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Aus diesem Grund, sowie auf Basis der in den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen vorgetragenen Argumente, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Infektionen mit Genotyp 5 oder 6 (Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) gegenüber der ursprünglichen Festlegung angepasst. Zur Einbeziehung der DAA in die zweckmäßigen Vergleichstherapien der weiteren Patientengruppen werden diejenigen Behandlungsregime berücksichtigt, für die der G-BA in den oben genannten Beschlüssen nach § 35a SGB V einen Zusatznutzen festgestellt hat.“ [40]. Entsprechend ist auch der bei Erwachsenen mit HCV-GT 5 oder 6 implizit festgestellte Zusatznutzen auf die Jugendlichen zu übertragen. Hinsichtlich des Evidenz- respektive des Zusatznutzentransfers ist dabei insbesondere auch der erhebliche therapeutische Bedarf bei jugendlichen Patienten mit HCV-Infektion zu berücksichtigen, für die bis anhin lediglich die suboptimal wirksame und nebenwirkungsträchtige IFN-basierte Therapie (therapie-naive Patienten) beziehungsweise überhaupt keine antivirale Option (therapieerfahrene Patienten) zur Verfügung steht.

Zusammengefasst ist somit auch unter Berücksichtigung der beschriebenen methodischen Limitationen für LDV/SOF als erste DAA-Therapie für jugendliche Patienten für die HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abzuleiten; dieser mit dem Ausmaß erheblich für den HCV-GT 1 sowie nicht quantifizierbar für die HCV-GT 4, 5 oder 6. Der Evidenztransfer für die HCV-GT 4, 5 und 6 erscheint in diesem Fall nachvollziehbar und valide, dies vor allem vor dem Hintergrund, dass der HCV-GT 1 als proof-of-concept herangezogen werden kann.

²⁸ Bei Patienten mit HCV-GT 1 alternativ auch Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon alfa und Ribavirin).

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche Patienten mit chronischer HCV-GT 1-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose (einschließlich Patienten mit einer HIV-Koinfektion)	erheblich
Jugendliche Patienten mit chronischer HCV-GT 4, 5 oder 6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose (einschließlich Patienten mit einer HIV-Koinfektion)	nicht quantifizierbar
GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Für jugendliche Patienten wurden keine RCT mit LDV/SOF durchgeführt; die Zulassung beruht primär auf einer nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie (G337-1116).

Diese Studie wurde den Angaben in der Verfo [8] entsprechend als beste verfügbare Evidenz im Dossier dargestellt, und ist vor folgendem Hintergrund für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet: In bestimmten Situationen ist es angemessen, Bewertungsentscheidungen auf der Grundlage geeigneter Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe, z. B. nicht-vergleichender Studien, zu treffen (vgl. [66]) – hierzu schreibt der G-BA in den Tragenden Gründen zu SOF/VEL wie folgt: „Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs. 2 Satz 4 Verfo für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen. Demgegenüber kann es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2. Kapitel § 13 Abs. 2 Verfo)“ [40]. Eine solche Fallkonstellation liegt hier vor (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 4.4.1).

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁹, Molenberghs 2010³⁰). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende

²⁹ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

³⁰ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006³¹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006³²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Im vorliegenden Dossier wird die SVR12 als patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die Heilung der Infektion durch das HCV eingeschlossen (siehe ausführliche Begründung in Abschnitt 4.2.5.2). Die SVR wurde bei Patienten mit HC vom G-BA in früheren Verfahren bereits als patientenrelevant anerkannt [13-20] und ist somit nicht als Surrogatendpunkt zu betrachten.

³¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

³² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Titel	Datenquelle
G337-1116	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/- Ribavirin in Adolescents and Children with Chronic HCV-Infection.	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht [35] • Studienregistereinträge [31-34] • Publikation [30]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Harvoni[®] 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2017.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-173. Ledipasvir/Sofosbuvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C von Genotyp 1 bei Adoleszenten zwischen 12 und <18 Jahren. 14. März 2017.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-172. Sofosbuvir in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C bei Adoleszenten zwischen 12 und <18 Jahren – Genotypen 2 und 3. 14. März 2017.
- [4] Roche Registration Limited. Fachinformation Pegasys[®] 90/135/180 Mikrogramm Fertigspritze und 135/180 Mikrogramm Fertigtropfen (Peginterferon alfa-2a). Stand der Information: Mai 2017.
- [5] Roche Pharma AG. Fachinformation Copegus[®] 200 mg/400 mg Filmtablette (Ribavirin). Stand der Information: Januar 2015.
- [6] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Journal of clinical epidemiology. 2008 Apr;61(4):344-9.
- [7] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. American journal of public health. 2004 Mar;94(3):361-6.
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. Oktober 2016). Stand: 24. Januar 2017.
- [9] Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger MM, Hinrichsen H, Hofer H, et al. Addendum vom 18.02.2015 zur S3-Leitlinie 021/012 "Hepatitis-C-Virus (HCV)-

- Infektion; Prophylaxe, Diagnostik und Therapie" – Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C. 2015.
- [10] Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011 Apr 1;52(7):889-900.
- [11] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012 Dec 26;308(24):2584-93.
- [12] Ng V, Saab S. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Nov;9(11):923-30.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir. 2015.
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Boceprevir. 2012.
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Telaprevir. 2012.
- [16] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir. 2014.
- [17] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dasabuvir. 2015.
- [18] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. 2015.
- [19] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daclatasvir. 2015.
- [20] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simeprevir. 2014.
- [21] Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion – AWMF-Register-Nr.: 021/012. 2010;48:289-351.

- [22] European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis – Draft. EMEA/CPMP/EWP/30039/2008 Rev 1. 2016.
- [23] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment. Draft Guidance. 2016.
- [24] Sarrazin C, Zimmermann T, Backmund M, Berg T, Buggisch P, Cornberg M, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C – Dezember 2016.
- [25] Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1669-79.
- [26] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®). Chronische Hepatitis C – Modul 4A. 13. Juli 2016.
- [27] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 5.0. vom 10. Juli 2017.
- [28] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sofosbuvir (Sovaldi®). Chronische Hepatitis C – Modul 4A. 17. Januar 2014.
- [29] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). Chronische Hepatitis C – Modul 4A. 20. November 2014.
- [30] Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology*. 2016 Dec 20.
- [31] ClinicalTrials.gov. NCT02249182 – Titel: Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/-Ribavirin in Adolescents and Children With Chronic HCV-Infection. 2017. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02249182> (aufgerufen am: 28.06.2017).
- [32] EU-CTR. 2014-003578-17 – Titel: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination in Adolescents and Children with Chronic HCV-Infection. 0000. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003578-17 (aufgerufen am: 28.06.2017).
- [33] ICTRP. NCT02249182 – Titel: Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/-Ribavirin in Adolescents and Children With Chronic HCV-Infection. 2017. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02249182> (aufgerufen am: 28.06.2017).
- [34] ICTRP. EUCTR2014-003578-17-Outside-EU/EEA – Titel: A study with Ledipasvir/Sofosbuvir for adolescents and children with chronic Hepatitis C infection. 2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003578-17-Outside-EU/EEA> (aufgerufen am: 28.06.2017).
- [35] Gilead Sciences Inc. Interim Clinical Study Report: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/- Ribavirin in Adolescents and Children with Chronic HCV-Infection. GS-US-337-1116. 2016.
- [36] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse

- über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir. 2015.
- [37] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Inzidenz 2015/2016 nach Geschlecht bei Jugendlichen. 2017. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (aufgerufen am: 3. Juli 2017).
- [38] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 380. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 30. März 2016.
- [39] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997 Jun;50(6):683-91.
- [40] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir. 2017.
- [41] Pawlowska M, Domagalski K, Pniewska A, Smok B, Halota W, Tretyn A. What's new in hepatitis C virus infections in children? *World journal of gastroenterology*. 2015 Oct 14;21(38):10783-9.
- [42] Tovo PA, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, Garazzino S. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World journal of gastroenterology*. 2016 Jan 28;22(4):1382-92.
- [43] Wirth S, Kelly D, Sokal E, Socha P, Mieli-Vergani G, Dhawan A, et al. Guidance for clinical trials for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011 Feb;52(2):233-7.
- [44] AASLD-IDS. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2017.
- [45] World Health Organisation. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection. Updated Version April 2016.
- [46] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of hepatology*. 2017 Jan;66(1):153-94.
- [47] Ross RS, Viazov S, Renzing-Köhler K, Roggendorf M. Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes. *Journal of medical virology*. 2000 Feb;60(2):122-5.
- [48] Schröter M, Zöllner B, Schäfer P, Reimer A, Müller M, Laufs R, et al. Epidemiological dynamics of hepatitis C virus among 747 German individuals: new subtypes on the advance. *Journal of clinical microbiology*. 2002 May;40(5):1866-8.
- [49] Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005 May;41(5):1013-8.
- [50] Rosen I, Kori M, Eshach Adiv O, Yerushalmi B, Zion N, Shaoul R. Pegylated interferon alfa and ribavirin for children with chronic hepatitis C. *World journal of gastroenterology*. 2013 Feb 21;19(7):1098-103.
- [51] Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *Journal of hepatology*. 2010 Apr;52(4):501-7.
- [52] Wisniewska-Ligier M, Pawlowska M, Pilarczyk M, Halota W, Wozniakowska-Gesicka T. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in chronic hepatitis

- C virus (genotypes 1 and 4) infection. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2013 Dec;57(6):694-9.
- [53] El Naghi S, Abdel-Ghaffar TY, El-Karakasy H, Abdel-Aty EF, El-Raziky MS, Allam AA, et al. Safety and efficacy of Hanesula-derived PEGylated-interferon alpha-2a and ribavirin combination in chronic hepatitis C Egyptian children. World journal of gastroenterology. 2014 Apr 28;20(16):4681-91.
- [54] Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, Molleston JP, Haber BA, Jonas MM, et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2011 Feb;140(2):450-8 e1.
- [55] Tajiri H, Tanaka Y, Takano T, Suzuki M, Abukawa D, Miyoshi Y, et al. Association of IL28B polymorphisms with virological response to peginterferon and ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology. 2014 Oct;44(10):E38-E44.
- [56] Jara P, Hierro L, de la Vega A, Diaz C, Camarena C, Frauca E, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. The Pediatric infectious disease journal. 2008 Feb;27(2):142-8.
- [57] Pawlowska M, Pilarczyk M, Halota W. Virologic response to treatment with Pegylated Interferon alfa-2b and Ribavirin for chronic hepatitis C in children. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. 2010 Dec;16(12):CR616-21.
- [58] Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. Journal of hepatology. 2010 Jun;52(6):827-31.
- [59] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation IntronA[®] 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen (Interferon alfa-2b). Stand der Information: Dezember 2015.
- [60] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation PegIntron[®] 50 µg/80 µg/100 µg/120 µg/150 µg Clearclick[®] Fertigpen (Peginterferon alfa-2b). Stand der Information: Juli 2015.
- [61] Abdel-Hady M, Bansal S, Davison SM, Brown M, Tizzard SA, Mulla S, et al. Treatment of chronic viral hepatitis C in children and adolescents: UK experience. Archives of disease in childhood. 2014 Jun;99(6):505-10.
- [62] Bortolotti F, Indolfi G, Zancan L, Giacchino R, Verucchi G, Camma C, et al. Management of chronic hepatitis C in childhood: the impact of therapy in the clinical practice during the first 2 decades. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2011 Apr;43(4):325-9.
- [63] Jonas MM, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP, Haber B, Lobritto S, Mohan P, et al. Pegylated interferon for chronic hepatitis C in children affects growth and body composition: results from the pediatric study of hepatitis C (PEDS-C) trial. Hepatology. 2012 Aug;56(2):523-31.
- [64] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-171. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. 14. März 2017.

- [65] European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Harvoni. International non-proprietary name: ledipasvir/sofosbuvir. Procedure No: EMEA/H/C/003850/II/0039. 2017.
- [66] Gemeinsamer Bundesausschuss. Pressemitteilung Nr. 32. Frühe Nutzenbewertung: Beträchtlicher Zusatznutzen für Wirkstoff gegen chronische Hepatitis C. 2014.
- [67] Wong SS, 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 Oct;94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonormor novo normor prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).m.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

³³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank, „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**LDV/SOF**

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zbAM unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-40, Tabelle 4-41 und Tabelle 4-42 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28. Juni 2017
Zeitsegment	1947 bis 2017, 26. Juni
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [67]

Tabelle 4-40 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 28. Juni 2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis C/ or exp hepatitis non A non B/ or exp hepatitis C/	97.492
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	149.943
3	1 or 2	151.063
4	exp ledipasvir plus sofosbuvir/ or exp ledipasvir/	2.216
5	((ledipasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and ledipasvir*) or (LDV* and SOF*) or (SOF* and LDV*)).mp.	2.395
6	("ledipasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/ledipasvir*" or "LDV*/SOF*" or "SOF*/LDV*").mp.	1.119
7	(ledipasvir* or LDV* or harvoni* or GS5885* or GS-5885* or 1256388-51-8).mp. or 1256388-51-8.rn.	3.585
8	4 or 5 or 6 or 7	3.585
9	3 and 8	2.465
10	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1.464.977
11	9 and 10	237

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28. Juni 2017
Zeitsegment	1946 to present
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [67]

Tabelle 4-41 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 bis heute: 28. Juni 2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	56.839
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	93.393
3	1 or 2	93.393
4	(ledipasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and ledipasvir*) or (LDV* and SOF*) or (SOF* and LDV*).mp.	582
5	("ledipasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/ledipasvir*" or "LDV*/SOF*" or "SOF*/LDV*").mp.	372
6	(ledipasvir* or LDV* or harvoni* or GS5885* or GS-5885* or 1256388-51-8).mp. or 1256388-51-8.rn.	1.498
7	4 or 5 or 6	1.498
8	3 and 7	588
9	randomized controlled trial.pt. or (randomized or placebo).mp.	797.223
10	8 and 9	40

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials May 2017
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28. Juni 2017
Zeitsegment	1991 to present
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-42 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 28. Juni 2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C, Chronic/ or exp Hepatitis C/	2114
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	6.710
3	1 or 2	6.710
4	((ledipasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and ledipasvir*) or (LDV* and SOF*) or (SOF* and LDV*)).mp.	199
5	("ledipasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/ledipasvir*" or "LDV*/SOF*" or "SOF*/LDV*").mp.	171
6	(ledipasvir* or LDV* or harvoni* or GS5885* or GS-5885* or 1256388-51-8).mp.	241
7	4 or 5 or 6	241
8	3 and 7	211

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**LDV/SOF**

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zbAM unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-43, Tabelle 4-44 und Tabelle 4-45 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.2.3.1.2 durchgeführt.

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28. Juni 2017
Zeitsegment	1947 bis 2017, 26. Juni
Suchfilter	Kein Filter

Tabelle 4-43 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute:
28. Juni 2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis C/ or exp hepatitis non A non B/ or exp hepatitis C/	97.492
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	149.943
3	1 or 2	151.063
4	exp ledipasvir plus sofosbuvir/ or exp ledipasvir/	2.216
5	((ledipasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and ledipasvir*) or (LDV* and SOF*) or (SOF* and LDV*)).mp.	2.395
6	("ledipasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/ledipasvir*" or "LDV*/SOF*" or "SOF*/LDV*").mp.	1.119
7	(ledipasvir* or LDV* or harvoni* or GS5885* or GS-5885* or 1256388-51-8).mp. or 1256388-51-8.rn.	3.585
8	4 or 5 or 6 or 7	3.585
9	3 and 8	2.465

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28. Juni 2017
Zeitsegment	1946 to present
Suchfilter	Kein Filter

Tabelle 4-44 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 bis heute: 28. Juni 2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	56.839
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	93.393
3	1 or 2	93.393
4	(ledipasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and ledipasvir*) or (LDV* and SOF*) or (SOF* and LDV*).mp.	582
5	("ledipasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/ledipasvir*" or "LDV*/SOF*" or "SOF*/LDV*").mp.	372
6	(ledipasvir* or LDV* or harvoni* or GS5885* or GS-5885* or 1256388-51-8).mp. or 1256388-51-8.rm.	1.498
7	or 5 or 6	1.498
8	3 and 7	588

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials May 2017, EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to June 20, 2017, EBM Reviews – Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016, EBM Reviews – Health Technology Assessment 4th Quarter 2016, EBM Reviews – NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28. Juni 2017
Zeitsegment	1991 to present
Suchfilter	Kein Filter

Tabelle 4-45 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 28. Juni 2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C, Chronic/ or exp Hepatitis C/	2414
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	7.597
3	1 or 2	7.597
4	((ledipasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and ledipasvir*) or (LDV* and SOF*) or (SOF* and LDV*)).mp.	211
5	("ledipasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/ledipasvir*" or "LDV*/SOF*" or "SOF*/LDV*").mp.	178
6	(ledipasvir* or LDV* or harvoni* or GS5885* or GS-5885* or 1256388-51-8).mp.	253
7	4 or 5 or 6	253
8	3 and 7	222

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche nach registrierten Studien mit dem zbAM LDV/SOF erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche in dem Portal *clinicaltrials.gov* wurde über die Advanced Search-Funktion durchgeführt.

LDV/SOF

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	<u>http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</u>
Datum der Suche	28. Juni 2017
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND Ledipasvir OR LDV OR Harvoni OR GS-5885 OR GS5885 OR 1256388-51-8 OR SOF/LDV OR LDV/SOF OR Ledipasvir/Sofosbuvir OR Sofosbuvir/Ledipasvir [Intervention] AND HCV OR CHC OR Hepatitis OR Hepatitis C OR Chronic Hepatitis C [Condition]
Treffer	111

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Interne adresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28. Juni 2017
Suchstrategie	Ledipasvir OR LDV OR Harvoni OR LDV/SOF OR GS-5885 OR GS5885 OR 1256388-51-8 [search query]
Treffer	28

Studienregister	WHO-ICTRP
Interne adresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	28. Juni 2017
Suchstrategie	Ledipasvir OR LDV OR Harvoni OR GS-5885 OR GS5885 OR 1256388-51-8 [Intervention] AND Hepatitis C OR Chronic Hepatitis C OR CHC OR HCV OR Hepatitis [Condition]
Treffer	116

Studienregister	PharmNet.Bund																																				
Interne tadsresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html																																				
Datum der Suche	28. Juni 2017																																				
Suchstrategie	<p>(((((ASUINN=?"Ledipasvir"? OR ASUSUPPCODE=?"Ledipasvir"? OR ASUODESCNAME=?"Ledipasvir"?)) OR FT=?Ledipasvir?) OR FT=?LDV?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Harvoni"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Harvoni"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Harvoni"?)) OR (ASUINN=?"5885"? OR ASUSUPPCODE=?"5885"? OR ASUODESCNAME=?"5885"?)) OR ASUCASNR="1256388-51-8"?) OR FT=?LDV SOF?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Ledipasvir/Sofosbuvir"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Ledipasvir/Sofosbuvir"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Ledipasvir/Sofosbuvir"?)) OR FT=?Sofosbuvir Ledipasvir?</p> <table border="1"> <tr> <td>Suche nach:</td> <td>?Ledipasvir?</td> <td>in</td> <td>Active substance</td> </tr> <tr> <td>ODER</td> <td>?Ledipasvir?</td> <td>in</td> <td>Textfelder</td> </tr> <tr> <td>ODER</td> <td>?LDV?</td> <td>in</td> <td>Textfelder</td> </tr> <tr> <td>ODER</td> <td>?Harvoni?</td> <td>in</td> <td>Product name/code</td> </tr> <tr> <td>ODER</td> <td>?5885?</td> <td>in</td> <td>Active substance</td> </tr> <tr> <td>ODER</td> <td>1256388-51-8</td> <td>in</td> <td>CAS-number</td> </tr> <tr> <td>ODER</td> <td>?LDV/SOF?</td> <td>in</td> <td>Textfelder</td> </tr> <tr> <td>ODER</td> <td>?Ledipasvir/Sofosbuvir?</td> <td>in</td> <td>Product name/code</td> </tr> <tr> <td>ODER</td> <td>?Sofosbuvir/Ledipasvir?</td> <td>in</td> <td>Textfelder</td> </tr> </table>	Suche nach:	?Ledipasvir?	in	Active substance	ODER	?Ledipasvir?	in	Textfelder	ODER	?LDV?	in	Textfelder	ODER	?Harvoni?	in	Product name/code	ODER	?5885?	in	Active substance	ODER	1256388-51-8	in	CAS-number	ODER	?LDV/SOF?	in	Textfelder	ODER	?Ledipasvir/Sofosbuvir?	in	Product name/code	ODER	?Sofosbuvir/Ledipasvir?	in	Textfelder
Suche nach:	?Ledipasvir?	in	Active substance																																		
ODER	?Ledipasvir?	in	Textfelder																																		
ODER	?LDV?	in	Textfelder																																		
ODER	?Harvoni?	in	Product name/code																																		
ODER	?5885?	in	Active substance																																		
ODER	1256388-51-8	in	CAS-number																																		
ODER	?LDV/SOF?	in	Textfelder																																		
ODER	?Ledipasvir/Sofosbuvir?	in	Product name/code																																		
ODER	?Sofosbuvir/Ledipasvir?	in	Textfelder																																		
Treffer	13																																				

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**LDV/SOF**

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.2.3.1.3 durchgeführt.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	28. Juni 2017
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND Ledipasvir OR LDV OR Harvoni OR GS-5885 OR GS5885 OR 1256388-51-8 OR SOF/LDV OR LDV/SOF OR Ledipasvir/Sofosbuvir OR Sofosbuvir/Ledipasvir [Intervention] AND HCV OR CHC OR Hepatitis OR Hepatitis C OR Chronic Hepatitis C [Condition]
Treffer	111

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28. Juni 2017
Suchstrategie	Ledipasvir OR LDV OR Harvoni OR LDV/SOF OR GS-5885 OR GS5885 OR 1256388-51-8 [search query]
Treffer	28

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	28. Juni 2017
Suchstrategie	Ledipasvir OR LDV OR Harvoni OR GS-5885 OR GS5885 OR 1256388-51-8 [Intervention] AND Hepatitis C OR Chronic Hepatitis C OR CHC OR HCV OR Hepatitis [Condition]
Treffer	116

Studienregister	PharmNet.Bund																																				
Interne tadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html																																				
Datum der Suche	28. Juni 2017																																				
Suchstrategie	<p>(((((ASUINN=?"Ledipasvir"? OR ASUSUPPCODE=?"Ledipasvir"? OR ASUODESCNAME=?"Ledipasvir"?) OR FT=?Ledipasvir?) OR FT=?LDV?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Harvoni"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Harvoni"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Harvoni"?)) OR (ASUINN=?"5885"? OR ASUSUPPCODE=?"5885"? OR ASUODESCNAME=?"5885"?) OR ASUCASNR="1256388-51-8"?) OR FT=?LDV SOF?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Ledipasvir/Sofosbuvir"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Ledipasvir/Sofosbuvir"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Ledipasvir/Sofosbuvir"?) OR FT=?Sofosbuvir Ledipasvir?)</p> <table border="1"> <tr> <td>Suche nach:</td> <td>?Ledipasvir?</td> <td>in</td> <td>Active substance</td> </tr> <tr> <td>ODER</td> <td>?Ledipasvir?</td> <td>in</td> <td>Textfelder</td> </tr> <tr> <td>ODER</td> <td>?LDV?</td> <td>in</td> <td>Textfelder</td> </tr> <tr> <td>ODER</td> <td>?Harvoni?</td> <td>in</td> <td>Product name/code</td> </tr> <tr> <td>ODER</td> <td>?5885?</td> <td>in</td> <td>Active substance</td> </tr> <tr> <td>ODER</td> <td>1256388-51-8</td> <td>in</td> <td>CAS-number</td> </tr> <tr> <td>ODER</td> <td>?LDV/SOF?</td> <td>in</td> <td>Textfelder</td> </tr> <tr> <td>ODER</td> <td>?Ledipasvir/Sofosbuvir?</td> <td>in</td> <td>Product name/code</td> </tr> <tr> <td>ODER</td> <td>?Sofosbuvir/Ledipasvir?</td> <td>in</td> <td>Textfelder</td> </tr> </table>	Suche nach:	?Ledipasvir?	in	Active substance	ODER	?Ledipasvir?	in	Textfelder	ODER	?LDV?	in	Textfelder	ODER	?Harvoni?	in	Product name/code	ODER	?5885?	in	Active substance	ODER	1256388-51-8	in	CAS-number	ODER	?LDV/SOF?	in	Textfelder	ODER	?Ledipasvir/Sofosbuvir?	in	Product name/code	ODER	?Sofosbuvir/Ledipasvir?	in	Textfelder
Suche nach:	?Ledipasvir?	in	Active substance																																		
ODER	?Ledipasvir?	in	Textfelder																																		
ODER	?LDV?	in	Textfelder																																		
ODER	?Harvoni?	in	Product name/code																																		
ODER	?5885?	in	Active substance																																		
ODER	1256388-51-8	in	CAS-number																																		
ODER	?LDV/SOF?	in	Textfelder																																		
ODER	?Ledipasvir/Sofosbuvir?	in	Product name/code																																		
ODER	?Sofosbuvir/Ledipasvir?	in	Textfelder																																		
Treffer	13																																				

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Studien anhand der Volltexte ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
(1)	Afdhal, N. H.. 2014. A fixed-dose combination of sofosbuvir and ledipasvir for hepatitis C virus genotype 1. <i>Gastroenterology and Hepatology</i> , 10(12): 815-817	A7 Falscher Publikationstyp
(2)	Akuta, N.; Sezaki, H.; Suzuki, F.; Fujiyama, S.; Kawamura, Y.; Hosaka, T.; Kobayashi, M.; Kobayashi, M.; Saitoh, S.; Suzuki, Y.; Arase, Y.; Ikeda, K. Kumada, H.. 2017. Ledipasvir plus sofosbuvir as salvage therapy for HCV genotype 1 failures to prior NS5A inhibitors regimens. <i>Journal of Medical Virology</i> , 89(7): 1248-1254	A1 Falsche Population
(3)	Akuta, N.; Sezaki, H.; Suzuki, F.; Fujiyama, S.; Kawamura, Y.; Hosaka, T.; Kobayashi, M.; Kobayashi, M.; Saitoh, S.; Suzuki, Y.; Arase, Y.; Ikeda, K. Kumada, H.. 2017. Retreatment efficacy and predictors of ledipasvir plus sofosbuvir to HCV genotype 1 in Japan. <i>Journal of Medical Virology</i> , 89(2): 284-290	A1 Falsche Population
(4)	Akuta, N.; Sezaki, H.; Suzuki, F.; Fujiyama, S.; Kawamura, Y.; Hosaka, T.; Kobayashi, M.; Saitoh, S.; Suzuki, Y.; Arase, Y.; Ikeda, K. Kumada, H.. 2017. Ledipasvir plus sofosbuvir as salvage therapy for HCV genotype 1 failures to prior NS5A inhibitors regimens. <i>Journal of Medical Virology</i> , 89(7): 1248-1254	A1 Falsche Population
(5)	Akuta, N.; Sezaki, H.; Suzuki, F.; Fujiyama, S.; Kawamura, Y.; Hosaka, T.; Kobayashi, M.; Saitoh, S.; Suzuki, Y.; Arase, Y.; Ikeda, K. Kumada, H.. 2017. Retreatment efficacy and predictors of ledipasvir plus sofosbuvir to HCV genotype 1 in Japan. <i>Journal of Medical Virology</i> , 89(2): 284-290	A1 Falsche Population
(6)	Alimohammadi, A.; Hakobyan, S.; Raycraft, T.; Vafadary, S. Conway, B.. 2016. Evaluation of HCV treatment in people who actively inject drugs. <i>Future Virology</i> , 11(7): 483-487	A1 Falsche Population
(7)	Alic, L.; Besson, C.; Lapidus, N.; Jeannel, J.; Michot, J. M.; Cacoub, P.; Canioni, D.; Pol, S.; Davi, F.; Rabiega, P.; Ysebaert, L.; Bonnet, D. Hermine, O.. 2016. Antiviral treatment of HCV-infected patients with B-cell non-hodgkin lymphoma: ANRS HC-13 lympho-C study. <i>PLoS ONE</i> , 11 (10) (no pagination)(e0162965)	A1 Falsche Population

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
(8)	Anonymous. 2015. Oral. Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia), 30: 1-27	A7 Falscher Publikationstyp
(9)	Anonymous. 2015. The top 10. Clinical Pharmacist, 7(4)	A7 Falscher Publikationstyp
(10)	Anonymous. 2016. In brief new indications for harvoni. Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 58(1485): 6	A7 Falscher Publikationstyp
(11)	Arias, A.; Aguilera, A.; Soriano, V.; Benitez-Gutierrez, L.; Lledo, G.; Navarro, D.; Trevino, A.; Otero, E.; Pena, J. M.; Cuervas-Mons, V. de Mendoza, C.. 2016. Rate and predictors of treatment failure to all-oral HCV regimens outside clinical trials. Antiviral Therapy, 24: 24	A1 Falsche Population
(12)	Backus, L. I.; Belperio, P. S.; Shahoumian, T. A.; Loomis, T. P. Mole, L. A.. 2016. Comparative effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir +/- ribavirin vs. ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir +/- ribavirin in 6961 genotype 1 patients treated in routine medical practice. Alimentary Pharmacology and Therapeutics.,	A1 Falsche Population
(13)	Backus, L. I.; Belperio, P. S.; Shahoumian, T. A.; Loomis, T. P. Mole, L. A.. 2016. Real-world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir in 4,365 treatment-naive, genotype 1 hepatitis C-infected patients. Hepatology, 64(2): 405-414	A1 Falsche Population
(14)	Beinhardt, S.; Al Zoairy, R.; Ferenci, P.; Kozbial, K.; Freissmuth, C.; Stern, R.; Stattemayer, A. F.; Stauber, R.; Strasser, M.; Zoller, H.; Watschinger, B.; Schmidt, A.; Trauner, M.; Hofer, H. Maieron, A.. 2016. DAA-based antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C in the pre- and postkidney transplantation setting. Transplant International.,	A1 Falsche Population
(15)	Belli, L. S.; Berenguer, M.; Cortesi, P. A.; Strazzabosco, M.; Rockenschaub, S. R.; Martini, S.; Morelli, C.; Donato, F.; Volpes, R.; Pageaux, G. P.; Coilly, A.; Fagioli, S.; Amaddeo, G.; Perricone, G.; Vinaixa, C.; Berlakovich, G.; Facchetti, R.; Polak, W.; Muesan, P. Duvox, C.. 2016. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. Journal of Hepatology, 65(3): 524-531	A1 Falsche Population
(16)	Beste, L. A.; Green, P. K.; Berry, K.; Kogut, M. J.; Allison, S. K. Ioannou, G. N.. 2017. Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment in a USA cohort of veteran patients with hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology, 67(1): 32-39	A1 Falsche Population
(17)	Butt, A. A.; Ren, Y.; Marks, K.; Shaikh, O. S.; Sherman, K. E. study, E.. 2017. Do directly acting antiviral agents for HCV increase the risk of hepatic decompensation and decline in renal function? Results from ERCHIVES. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 45(1): 150-159	A1 Falsche Population
(18)	Butt, A. A.; Yan, P.; Marks, K.; Shaikh, O. S. Sherman, K. E.. 2016. Adding ribavirin to newer DAA regimens does not affect SVR rates in HCV genotype 1 infected persons: results from ERCHIVES. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 44(7): 728-737	A5 Falscher Studientyp
(19)	Butt, A. A.; Yan, P.; Marks, K.; Shaikh, O. S.; Sherman, K. E. Team, E. S.. 2016. Adding ribavirin to newer DAA regimens does not affect SVR rates in HCV genotype 1 infected persons: results from ERCHIVES. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 44(7): 728-37	A1 Falsche Population
(20)	Butt, A. A.; Yan, P.; Shaikh, O. S.; Chung, R. T. Sherman, K. E.. 2016. Treatment adherence and virological response rates in hepatitis C virus infected persons treated with sofosbuvir-based regimens: results from ERCHIVES. Liver International, 36(9): 1275-1283	A1 Falsche Population
(21)	Butt, A. A.; Yan, P.; Shaikh, O. S.; Chung, R. T.; Sherman, K. E. study, E.. 2016. Treatment adherence and virological response rates in hepatitis C virus infected persons treated with sofosbuvir-based regimens: results from ERCHIVES. Liver International, 36(9): 1275-83	A1 Falsche Population

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
(22)	Calleja, J. L.; Crespo, J.; Rincon, D.; Ruiz-Antoran, B.; Fernandez, I.; Perello, C.; Gea, F.; Lens, S.; Garcia-Samaniego, J.; Sacristan, B.; Garcia-Eliz, M.; Llerena, S.; Pascasio, J. M.; Turnes, J.; Torras, X.; Morillas, R. M.; Llaneras, J.; Serra, M. A.; Diago, M.; Rodriguez, C. F.; Ampuero, J.; Jorquera, F.; Simon, M. A.; Arenas, J.; Navascues, C. A.; Banares, R.; Munoz, R.; Albillos, A. Marino, Z.. 2017. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. <i>Journal of Hepatology</i> , 66(6): 1138-1148	A1 Falsche Population
(23)	Charlton, M.; Everson, G. T.; Flamm, S. L.; Kumar, P.; Landis, C.; Brown, R. S.; Fried, M. W.; Terrault, N. A.; O'Leary, J. G.; Vargas, H. E.; Kuo, A.; Schiff, E.; Sulkowski, M. S.; Gilroy, R.; Watt, K. D.; Brown, K.; Kwo, P.; Pungpapong, S.; Korenblat, K. M.; Muir, A. J.; Teperman, L.; Fontana, R. J.; Denning, J.; Arterburn, S.; Dvory-Sobol, H.; Brandt-Sarif, T.; Pang, P. S.; McHutchison, J. G.; Reddy, K. R. Afdhal, N.. 2015. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. <i>Gastroenterology</i> , 149(3): 649-659	A1 Falsche Population
(24)	Cheung, M. C.; Walker, A. J.; Hudson, B. E.; Verma, S.; McLauchlan, J.; Mutimer, D. J.; Brown, A.; Gelson, W. T.; MacDonald, D. C.; Agarwal, K.; Foster, G. R.; Irving, W. L. UK, H. C. V. R.. 2016. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. <i>Journal of Hepatology</i> , 65(4): 741-7	A1 Falsche Population
(25)	Cheung, M. C. M.; Walker, A. J.; Hudson, B. E.; Verma, S.; McLauchlan, J.; Mutimer, D. J.; Brown, A.; Gelson, W. T. H.; MacDonald, D. C.; Agarwal, K.; Foster, G. R. Irving, W. L.. 2016. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. <i>Journal of Hepatology</i> , 65(4): 741-747	A1 Falsche Population
(26)	Cho, Y.; Cho, E. J.; Lee, J. H.; Yu, S. J.; Yoon, J. H. Kim, Y. J.. 2015. Sofosbuvir-based therapy for patients with chronic hepatitis C: Early experience of its efficacy and safety in Korea. <i>Clinical and molecular hepatology</i> , 21(4): 358-364	A1 Falsche Population
(27)	Chow, E.; Shahid, Z.; Smith, E. T.; Kamionek, M. Usmani, S. Z.. 2016. Successful Treatment of Hepatitis C Infection while Receiving Concurrent Chemotherapy for AL Amyloidosis. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> , 16(4): 237-239	A5 Falscher Studientyp
(28)	Ciesek, S.; Proske, V.; Otto, B.; Pischke, S.; Costa, R.; Luthgehetmann, M.; Polywka, S.; Klempnauer, J.; Nashan, B.; Manns, M. P.; von Hahn, T.; Lohse, A. W.; Wedemeyer, H.; Mix, H. Sterneck, M.. 2016. Efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of patients with hepatitis C virus re-infection after liver transplantation. <i>Transplant Infectious Disease</i> ,	A1 Falsche Population
(29)	Cloherty, G.; Chevaliez, S.; Sarrazin, C.; Herman, C.; Holzmayer, V.; Dawson, G.; Maasoumy, B.; Vermehren, J.; Wedemeyer, H.; Feld, J. J. Pawlotsky, J. M.. 2016. Hepatitis CRNA assay differences in results: Potential implications for shortened therapy and determination of Sustained Virologic Response. <i>Scientific Reports</i> , 6: 35410	A1 Falsche Population
(30)	Considine, A.. 2015. Hepatitis C: Latest advances in therapy. <i>Pharmaceutical Journal</i> , 294(7848): 149-152	A7 Falscher Publikationstyp
(31)	Crespo, J.; Calleja, J. L.; Fernandez, I.; Sacristan, B.; Ruiz-Antoran, B.; Ampuero, J.; Hernandez-Conde, M.; Garcia-Samaniego, J.; Gea, F.; Buti, M.; Cabezas, J.; Lens, S.; Morillas, R. M.; Salcines, J. R.; Pascasio, J. M.; Turnes, J.; Saez-Royuela, F.; Arenas, J.; Rincon, D.; Prieto, M.; Jorquera, F.; Sanchez Ruano, J. J.; Navascues, C. A.; Molina, E.; Moya, A. G.; Moreno-Planas, J. M.; Montoliu, S.; Serra, M. A.; Andrade, R.; Fernandez, C.; Fernandez Bermejo, M.; Simon, M. A.; Bonet, L.; de la Vega, J.; Diago, M.; Fernandez, J. R. Sanchez Antolin, G.. 2017. Real-World Effectiveness and Safety of Oral Combination Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> , 15(6): 945-949.e1	A1 Falsche Population

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
(32)	Dabbous, H. M.; Montasser, I. F.; Sakr, M. A.; Refai, R.; Sayam, M.; Abdelmonem, A.; Sayed, H.; Abdelghafar, M. F.; Bahaa, M. Elmeteni, M. S.. 2016. Safety, efficacy, and tolerability of Sofosbuvir and Ribavirin in management of recurrent hepatitis c virus genotype 4 after living donor liver transplant in Egypt: What have we learned so far?. <i>Hepatitis Monthly</i> , 16(5) (no pagination)(e35339)	A1 Falsche Population
(33)	Dahari, H.; Canini, L.; Graw, F.; Uprichard, S. L.; Araujo, E. S. A.; Penaranda, G.; Coquet, E.; Chiche, L.; Riso, A.; Renou, C.; Bourliere, M.; Cotler, S. J. Halfon, P.. 2016. HCV kinetic and modeling analyses indicate similar time to cure among sofosbuvir combination regimens with daclatasvir, simeprevir or ledipasvir. <i>Journal of Hepatology</i> , 64(6): 1232-1239	A1 Falsche Population
(34)	Desnoyer, A.; Pospai, D.; Le, M. P.; Gervais, A.; Heurgue-Berlot, A.; Laradi, A.; Harent, S.; Pinto, A.; Salmon, D.; Hillaire, S.; Fontaine, H.; Zucman, D.; Simonpoli, A. M.; Muret, P.; Larrouy, L.; Bernard Chabert, B.; Descamps, D.; Yazdanpanah, Y. Peytavin, G. 2016. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. <i>Journal of Hepatology</i> , 65(1): 40-47	A1 Falsche Population
(35)	Do, A.; Mittal, Y.; Liapakis, A.; Cohen, E.; Chau, H.; Bertuccio, C.; Sapir, D.; Wright, J.; Eggers, C.; Drozd, K.; Ciarleglio, M.; Deng, Y. Lim, J. K.. 2015. Drug authorization for sofosbuvir/ledipasvir (harvoni) for chronic HCV infection in a real-world cohort: A new barrier in the HCV care cascade. <i>PLoS ONE</i> , 10 (8) (no pagination)(e0135645)	A7 Falscher Publikationstyp
(36)	Doi, A.; Sakamori, R.; Tahata, Y.; Urabe, A.; Morishita, N.; Yamada, R.; Furuta, K.; Kodama, T.; Hikita, H.; Yakushijin, T.; Ohkawa, K.; Kaneko, A.; Imai, Y.; Tatsumi, T. Takehara, T.. 2017. Frequency of and factors associated with hepatitis B virus reactivation in hepatitis C patients treated with all-oral direct-acting antivirals: analysis of a Japanese prospective cohort. <i>Hepatology Research</i> , 05: 05	A1 Falsche Population
(37)	Economides, M. P.; Mahale, P.; Kyvermitakis, A.; Turturro, F.; Kantarjian, H.; Naing, A.; Hosry, J.; Shigle, T. L.; Kaseb, A. Torres, H. A.. 2016. Concomitant use of direct-acting antivirals and chemotherapy in hepatitis C virus -infected patients with cancer. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> , 44(11-12): 1235-1241	A1 Falsche Population
(38)	Eisenberger, U.; Guberina, H.; Willuweit, K.; Bienholz, A.; Kribben, A.; Gerken, G.; Witzke, O. Herzer, K.. 2017. Successful treatment of chronic hepatitis C virus infection with sofosbuvir and ledipasvir in renal transplant recipients. <i>Transplantation</i> , 101(5): 980-986	A1 Falsche Population
(39)	Elmasry, S.; Wadhwa, S.; Bang, B. R.; Cook, L.; Chopra, S.; Kanel, G.; Kim, B.; Harper, T.; Feng, Z.; Jerome, K. R.; Kahn, J. A. Saito, T.. 2017. Detection of Occult Hepatitis C Virus Infection in Patients Who Achieved a Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antiviral Agents for Recurrent Infection After Liver Transplantation. <i>Gastroenterology</i> , 152(3): 550-553.e8	A1 Falsche Population
(40)	Endo, D.; Satoh, K.; Shimada, N.; Hokari, A. Aizawa, Y.. 2017. Impact of interferon-free antiviral therapy on lipid profiles in patients with chronic hepatitis C genotype 1b. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 23(13): 2355-2364	A1 Falsche Population
(41)	Faisal, N.; Bilodeau, M.; Aljudaibi, B.; Hirsch, G.; Yoshida, E. M.; Hussaini, T.; Ghali, M. P.; Congly, S. E.; Ma, M. M.; Leonard, J.; Cooper, C.; Peltekian, K.; Renner, E. L. Lilly, L. B.. 2016. Sofosbuvir-based antiviral therapy is highly effective in recurrent hepatitis c in liver transplant recipients: Canadian multicenter real-life experience. <i>Transplantation</i> , 100(5): 1059-1065	A1 Falsche Population
(42)	Fernandez, I.; Munoz-Gomez, R.; Pascasio, J. M.; Baliellas, C.; Polanco, N.; Esforzado, N.; Arias, A.; Prieto, M.; Castells, L.; Cuervas-Mons, V.; Hernandez, O.; Crespo, J.; Calleja, J. L.; Forns, X. Londono, M. C.. 2017. Efficacy and tolerability of interferon-free antiviral therapy in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C. <i>Journal of Hepatology</i> , 66(4): 718-723	A1 Falsche Population

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

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
(43)	Foster, G. R.; Irving, W. L.; Cheung, M. C.; Walker, A. J.; Hudson, B. E.; Verma, S.; McLauchlan, J.; Mutimer, D. J.; Brown, A.; Gelson, W. T.; MacDonald, D. C.; Agarwal, K. Hcv Research, U. K.. 2016. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. <i>Journal of Hepatology</i> , 64(6): 1224-31	A1 Falsche Population
(44)	Foster, G. R.; Irving, W. L.; Cheung, M. C. M.; Walker, A. J.; Hudson, B. E.; Verma, S.; McLauchlan, J.; Mutimer, D. J.; Brown, A.; Gelson, W. T. H.; MacDonald, D. C. Agarwal, K.. 2016. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. <i>Journal of Hepatology</i> , 64(6): 1224-1231	A1 Falsche Population
(45)	Gambato, M.; Perez-del-Pulgar, S.; Hedskog, C.; Svarovskia, E. S.; Brainard, D.; Denning, J.; Curry, M. P.; Charlton, M.; Caro-Perez, N.; Londono, M. C.; Koutsoudakis, G. Fornis, X.. 2016. Hepatitis C Virus RNA Persists in Liver Explants of Most Patients Awaiting Liver Transplantation Treated With an Interferon-Free Regimen. <i>Gastroenterology</i> , 151(4): 633-636.e3	A1 Falsche Population
(46)	Gane, E. J.; Hyland, R. H.; An, D.; Svarovskaia, E. S.; Brainard, D. McHutchison, J. G.. 2016. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV infection in patients coinfecting with HBV. <i>Antiviral Therapy</i> , 21(7): 605-609	A1 Falsche Population
(47)	Garber, K.. 2011. Hepatitis C: Move over interferon. <i>Nature Biotechnology</i> , 29(11): 963-966	A7 Falscher Publikationstyp
(48)	Gaspar, R.; Cardoso, H.; Silva, M. Macedo, G.. 2016. Curing HCV infection with 4 weeks-regimen of sofosbuvir and ledipasvir: To be remembered. <i>Digestive and Liver Disease</i> , 48(12): 1510	A5 Falscher Studientyp
(49)	Gauthier, T. P.; Moreira, E.; Chan, C.; Cabrera, A.; Toro, M.; Carrasquillo, M. Z.; Corentin, M. Sherman, E. M.. 2016. Pharmacist engagement within a hepatitis C ambulatory care clinic in the era of a treatment revolution. <i>Journal of the American Pharmacists Association</i> , 56(6): 670-676	A7 Falscher Publikationstyp
(50)	Gentil, M. A.; Gonzalez-Corvillo, C.; Perello, M.; Zarraga, S.; Jimenez-Martin, C.; Lauzurica, L. R.; Alonso, A.; Franco, A.; Hernandez-Marrero, D. Sanchez-Fruitoso, A.. 2016. Hepatitis C Treatment With Direct-Acting Antivirals in Kidney Transplant: Preliminary Results From a Multicenter Study. <i>Transplantation Proceedings</i> , 48(9): 2944-2946	A5 Falscher Studientyp
(51)	Gerber, L.; Estep, M.; Stepanova, M.; Escheik, C.; Weinstein, A. Younossi, Z. M.. 2016. Effects of Viral Eradication With Ledipasvir and Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, on Measures of Fatigue in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> , 14(1): 156-164.e3	A1 Falsche Population
(52)	Globke, B.; Raschzok, N.; Teegen, E. M.; Pratschke, J.; Schott, E. Eurich, D.. 2017. Treatment of hepatitis C virus recurrence after transplantation with sofosbuvir/ledipasvir: The role of ribavirin. <i>Transplant Infectious Disease</i> , 19(1) (no pagination)(e12647)	A1 Falsche Population
(53)	Gagnani, L.; Visentini, M.; Fognani, E.; Urraro, T.; De Santis, A.; Petracchia, L.; Perez, M.; Ceccotti, G.; Colantuono, S.; Mitrevski, M.; Stasi, C.; Del Padre, M.; Monti, M.; Gianni, E.; Pulsoni, A.; Fiorilli, M.; Casato, M. Zignego, A. L.. 2016. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. <i>Hepatology</i> , 64(5): 1473-1482	A1 Falsche Population
(54)	Hagiwara, S.; Nishida, N.; Watanabe, T.; Sakurai, T.; Ida, H.; Minami, Y.; Takita, M.; Minami, T.; Iwanishi, M.; Chishina, H.; Ueshima, K.; Komeda, Y.; Arizumi, T. Kudo, M.. 2016. Outcome of Combination Therapy with Sofosbuvir and Ledipasvir for Chronic Type C Liver Disease. <i>Oncology</i> , (pagination)	A1 Falsche Population
(55)	Hawkins, C.; Grant, J.; Ammerman, L. R.; Palella, F.; McLaughlin, M.; Green, R.; McGregor, D. Stosor, V.. 2016. High rates of hepatitis C virus (HCV) cure using direct-acting antivirals in HIV/HCV-coinfecting patients: a real-world perspective. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 71(9): 2642-5	A1 Falsche Population
(56)	Herold, S. Freudenreich, O.. 2016. Hepatitis C Virus and Schizophrenia: Expanding the Role of the Community Psychiatrist. <i>Psychosomatics</i> , 57(6): 634-637	A5 Falscher Studientyp

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
(57)	Hlaing, N. K. T.; Mitrani, R. A.; Aung, S. T.; Phyo, W. W.; Serper, M.; Kyaw, A. M. M.; Bwa, A. H.; Win, K. M. Reddy, K. R.. 2017. Safety and efficacy of sofosbuvir-based direct-acting antiviral regimens for hepatitis C virus genotypes 1-4 and 6 in Myanmar: Real-world experience. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> ..	A1 Falsche Population
(58)	Hussar, D. A. Kavelak, H. L.. 2015. Ledipasvir/sofosbuvir; ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir sodium monohydrate; and peramivir. <i>Journal of the American Pharmacists Association</i> , 55(2): 216-223	A7 Falscher Publikationstyp
(59)	Iio, E.; Shimada, N.; Takaguchi, K.; Senoh, T.; Eguchi, Y.; Atsukawa, M.; Tsubota, A.; Abe, H.; Kato, K.; Kusakabe, A.; Miyaki, T.; Matsuura, K.; Matsunami, K.; Shinkai, N.; Fujiwara, K.; Nojiri, S. Tanaka, Y.. 2017. Clinical evaluation of sofosbuvir/ledipasvir in patients with chronic hepatitis C genotype 1 with and without prior daclatasvir/asunaprevir therapy. <i>Hepatology Research</i> ..	A1 Falsche Population
(60)	Ioannou, G. N.; Beste, L. A.; Chang, M. F.; Green, P. K.; Lowy, E.; Tsui, J. I.; Su, F. Berry, K.. 2016. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of Patients With Hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. <i>Gastroenterology</i> , 151(3): 457-471.e5	A1 Falsche Population
(61)	Jensen, C. M. Holle, L. M.. 2016. Ledipasvir-Sofosbuvir: A Once-Daily Oral Treatment Option for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. <i>Pharmacotherapy</i> , 36(5): 562-574	A7 Falscher Publikationstyp
(62)	Ji, D.; Chen, G. F.; Wang, C.; Wang, Y. D.; Shao, Q.; Li, B.; Zhao, J.; You, S. L.; Hu, J. H.; Liu, J. L.; Niu, X. X.; Chen, J.; Lu, L.; Wu, V. Lau, G.. 2016. Twelve-week ribavirin-free direct-acting antivirals for treatment-experienced Chinese with HCV genotype 1b infection including cirrhotic patients. <i>Hepatology International</i> , 10(5): 789-798	A1 Falsche Population
(63)	Kamar, N.; Marion, O.; Rostaing, L.; Cointault, O.; Ribes, D.; Lavaysiere, L.; Esposito, L.; Del Bello, A.; Metivier, S.; Barange, K.; Izopet, J. Alric, L.. 2016. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to Treat Hepatitis C Virus Infection after Kidney Transplantation. <i>American Journal of Transplantation</i> , 16(5): 1474-1479	A1 Falsche Population
(64)	Kanwal, F.; Kramer, J. R.; El-Serag, H. B.; Frayne, S.; Clark, J.; Cao, Y.; Taylor, T.; Smith, D.; White, D. Asch, S. M.. 2016. Race and Gender Differences in the Use of Direct Acting Antiviral Agents for Hepatitis C Virus. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 63(3): 291-299	A1 Falsche Population
(65)	Kohli, A.; Osinusi, A.; Sims, Z.; Nelson, A.; Meissner, E. G.; Barrett, L. L.; Bon, D.; Marti, M. M.; Silk, R.; Kotb, C.; Gross, C.; Jolley, T. A.; Sidharthan, S.; Petersen, T.; Townsend, K.; Egerson, D.; Kapoor, R.; Spurlin, E.; Sneller, M.; Proschan, M.; Herrmann, E.; Kwan, R.; Teferi, G.; Talwani, R.; Diaz, G.; Kleiner, D. E.; Wood, B. J.; Chavez, J.; Abbott, S.; Symonds, W. T.; Subramanian, G. M.; Pang, P. S.; McHutchison, J.; Polis, M. A.; Fauci, A. S.; Masur, H. Kottlil, S.. 2015. Virological response after 6 week triple-drug regimens for hepatitis C: A proof-of-concept phase 2A cohort study. <i>The Lancet</i> , 385(9973): 1107-1113	A1 Falsche Population
(66)	Kowdley, K. V.; Gordon, S. C.; Reddy, K. R.; Rossaro, L.; Bernstein, D. E.; Lawitz, E.; Shiffman, M. L.; Schiff, E.; Ghalib, R.; Ryan, M.; Rustgi, V.; Chojkier, M.; Herring, R.; Di Bisceglie, A. M.; Pockros, P. J.; Subramanian, G. M.; An, D.; Svarovskaia, E.; Hyland, R. H.; Pang, P. S.; Symonds, W. T.; McHutchison, J. G.; Muir, A. J.; Pound, D. Fried, M. W.. 2014. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. <i>New England Journal of Medicine</i> , 370(20): 1879-1888	A1 Falsche Population
(67)	Kwok, R. M.; Ahn, J.; Schiano, T. D.; Te, H. S.; Potosky, D. R.; Tierney, A.; Satoskar, R.; Robertazzi, S.; Rodigas, C.; Lee Sang, M.; Wiegel, J.; Patel, N.; Gripshover, J.; Hassan, M. A.; Branch, A. Smith, C. I.. 2016. Sofosbuvir plus ledipasvir for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients. <i>Liver Transplantation</i> , 22(11): 1536-1543	A1 Falsche Population

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
(68)	Kyvermitakis, A.; Mahale, P.; Papat, U. R.; Jiang, Y.; Hosry, J.; Champlin, R. E. Torres, H. A.. 2016. Hepatitis C Virus Infection in Patients Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> , 22(4): 717-722	A1 Falsche Population
(69)	Lacaita, M. V.; Carpentieri, A.; Buongiorno, S.; Amendolagine, S.; Faggiano, M. E. Loconsole, F.. 2016. Dermatologic reactions in patients with hepatitis C receiving Direct-Acting Antiviral (DAAs). [Italian] Reazioni dermatologiche in pazienti affetti da epatite C in terapia con Antivirali ad Azione Diretta (DAA). <i>Giornale Italiano di Farmacia Clinica</i> , 30(3): 158-163	A1 Falsche Population
(70)	Lakshmi, S.; Alcaide, M.; Palacio, A. M.; Shaikhomer, M.; Alexander, A. L.; Gill-Wiehl, G.; Pandey, A.; Patel, K.; Jayaweera, D. Del Pilar Hernandez, M.. 2016. Improving HCV cure rates in HIV-coinfected patients - a real-world perspective. <i>American Journal of Managed Care</i> , 22(6 Spec No.): SP198-204	A1 Falsche Population
(71)	Lange, C. M.. 2016. Current therapies for hepatitis C. [German] Medikamentöse Therapie der Hepatitis C. <i>Arzneimitteltherapie</i> , 34(9): 292-297	A7 Falscher Publikationstyp
(72)	Lauletta, G.; Russi, S.; Pavone, F.; Vacca, A. Dammacco, F.. 2017. Direct-acting antiviral agents in the therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinaemia: A single-centre experience. <i>Arthritis Research and Therapy</i> , 19(1) (no pagination)(74)	A1 Falsche Population
(73)	Lima, V. D.; Rozada, I.; Grebely, J.; Hull, M.; Lourenco, L.; Nosyk, B.; Krajden, M.; Yoshida, E.; Wood, E. Montaner, J. S. G.. 2015. Are interferon-free direct-acting antivirals for the treatment of HCV enough to control the epidemic among people who inject drugs?. <i>PLoS ONE</i> , 10(12) (no pagination)(e0143836)	A7 Falscher Publikationstyp
(74)	Londono, M. C.; Manzardo, C.; Rimola, A.; Ruiz, P.; Costa, J.; Forner, A.; Ambrosioni, J.; Aguero, F.; Laguno, M.; Lligona, A.; Moreno, A. Miro, J. M.. 2016. IFN-free therapy for HIV/HCV-coinfected patients within the liver transplant setting. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 71(11): 3195-3201	A1 Falsche Population
(75)	Longe, C. M.. 2015. Current strategies for the treatment of hepatitis C Aktuelle Strategien zur Therapie der Hepatitis C. <i>Arzneimitteltherapie</i> , 33(1-2): 4-11	A7 Falscher Publikationstyp
(76)	Macias, J.; Monge, P.; Mancebo, M.; Merchant, N.; Neukam, K.; Real, L. M. Pineda, J. A.. 2016. High frequency of potential interactions between direct-acting antivirals and concomitant therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients in clinical practice. <i>HIV Medicine</i> , 24: 24	A1 Falsche Population
(77)	Marino, Z.; Van Bommel, F.; Forns, X. Berg, T.. 2014. New concepts of sofosbuvir-based treatment regimens in patients with hepatitis C. <i>Gut</i> , 63(2): 207-215	A7 Falscher Publikationstyp
(78)	Martin, N. K.; Vickerman, P.; Brew, I. F.; Williamson, J.; Miners, A.; Irving, W. L.; Saksena, S.; Hutchinson, S. J.; Mandal, S.; O'Moore, E. Hickman, M.. 2016. Is increased hepatitis C virus case-finding combined with current or 8-week to 12-week direct-acting antiviral therapy cost-effective in UK prisons? A prevention benefit analysis. <i>Hepatology</i> , 63(6): 1796-1808	A5 Falscher Studientyp
(79)	Meissner, E. G.; Kohli, A.; Virtaneva, K.; Sturdevant, D.; Martens, C.; Porcella, S. F.; McHutchison, J. G.; Masur, H. Kottlil, S.. 2016. Achieving sustained virologic response after interferon-free hepatitis C virus treatment correlates with hepatic interferon gene expression changes independent of cirrhosis. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> ,	A1 Falsche Population
(80)	Milazzo, L.; Lai, A.; Calvi, E.; Ronzi, P.; Micheli, V.; Binda, F.; Ridolfo, A. L.; Gervasoni, C.; Galli, M.; Antinori, S. Sollima, S.. 2017. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy. <i>HIV Medicine</i> , 18(4): 284-291	A1 Falsche Population
(81)	Moon, J.; Hyland, R. H.; Zhang, F.; Brainard, D. M.; Lanzkron, S.; McHutchison, J. G. Sulkowski, M.. 2017. Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C in persons with sickle cell disease. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 13: 13	A1 Falsche Population

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
(82)	Morales, A. L.; Liriano-Ward, L.; Tierney, A.; Sang, M.; Lalos, A.; Hassan, M.; Nair, V.; Schiano, T.; Satoskar, R. Smith, C.. 2017. Ledipasvir/sofosbuvir is effective and well tolerated in postkidney transplant patients with chronic hepatitis C virus. <i>Clinical Transplantation</i> , 31 (5) (no pagination)(e12941)	A1 Falsche Population
(83)	Nagao, A. Hanabusa, H.. 2017. The impact of ledipasvir/sofosbuvir on HIV-positive and HIV-negative Japanese hemophilia patients with 1, 4, and mixed-genotype HCV. <i>Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes</i> , 74(4): 418-422	A1 Falsche Population
(84)	Nagao, A. Hanabusa, H.. 2017. Brief Report: The Impact of Ledipasvir/Sofosbuvir on HIV-Positive and HIV-Negative Japanese Hemophilia Patients With 1, 4, and Mixed-Genotype HCV. <i>Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS</i> , 74(4): 418-422	A1 Falsche Population
(85)	Naggie, S.; Cooper, C.; Saag, M.; Workowski, K.; Ruane, P.; Towner, W. J.; Marks, K.; Luetkemeyer, A.; Baden, R. P.; Sax, P. E.; Gane, E.; Santana-Bagur, J.; Stamm, L. M.; Yang, J. C.; German, P.; Dvory-Sobol, H.; Ni, L.; Pang, P. S.; McHutchison, J. G.; Stedman, C. A.; Morales-Ramirez, J. O.; Brau, N.; Jayaweera, D.; Colson, A. E.; Tebas, P.; Wong, D. K.; Dieterich, D.; Sulkowski, M. Investigators, I. O. N.. 2015. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. <i>New England Journal of Medicine</i> , 373(8): 705-13	A1 Falsche Population
(86)	Naggie, S.; Cooper, C.; Saag, M.; Workowski, K.; Ruane, P.; Towner, W. J.; Marks, K.; Luetkemeyer, A.; Baden, R. P.; Sax, P. E.; Gane, E.; Santana-Bagur, J.; Stamm, L. M.; Yang, J. C.; German, P.; Dvory-Sobol, H.; Ni, L.; Pang, P. S.; McHutchison, J. G.; Stedman, C. A. M.; Morales-Ramirez, J. O.; Brau, N.; Jayaweera, D.; Colson, A. E.; Tebas, P.; Wong, D. K.; Dieterich, D. Sulkowski, M.. 2015. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. <i>New England Journal of Medicine</i> , 373(8): 705-713	A1 Falsche Population
(87)	Nien, H. C.; Hsu, S. J.; Su, T. H.; Yang, P. J.; Sheu, J. C.; Wang, J. T.; Chow, L. P.; Chen, C. L.; Kao, J. H. Yang, W. S.. 2017. High serum lipopolysaccharide-binding protein level in chronic hepatitis C viral infection is reduced by anti-viral treatments. <i>PLoS ONE</i> , 12 (1) (no pagination)(e0170028)	A1 Falsche Population
(88)	O'Brien, T. R.; Feld, J. J.; Kottlil, S. Pfeiffer, R. M.. 2016. No scientific basis to restrict 8 weeks of treatment with ledipasvir/sofosbuvir to patients with hepatitis C virus RNA <6,000,000 IU/mL. <i>Hepatology</i> , 63(1): 28-30	A7 Falscher Publikationstyp
(89)	Osinusi, A.; Townsend, K.; Kohli, A.; Nelson, A.; Seamon, C.; Meissner, E. G.; Bon, D.; Silk, R.; Gross, C.; Price, A.; Sajadi, M.; Sidharthan, S.; Sims, Z.; Herrmann, E.; Hogan, J.; Teferi, G.; Talwani, R.; Proschan, M.; Jenkins, V.; Kleiner, D. E.; Wood, B. J.; Subramanian, G. M.; Pang, P. S.; McHutchison, J. G.; Polis, M. A.; Fauci, A. S.; Masur, H. Kottlil, S.. 2015. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> , 313(12): 1232-1239	A1 Falsche Population
(90)	Osinusi, A.; Townsend, K.; Kohli, A.; Nelson, A.; Seamon, C.; Meissner, E. G.; Bon, D.; Silk, R.; Gross, C.; Price, A.; Sajadi, M.; Sidharthan, S.; Sims, Z.; Herrmann, E.; Hogan, J.; Teferi, G.; Talwani, R.; Proschan, M.; Jenkins, V.; Kleiner, D. E.; Wood, B. J.; Subramanian, G. M.; Pang, P. S.; McHutchison, J. G.; Polis, M. A.; Fauci, A. S.; Masur, H. Kottlil, S.. 2015. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. <i>JAMA</i> , 313(12): 1232-9	A1 Falsche Population
(91)	Oya, Y.; Sugawara, Y.; Watanabe, T.; Yoshimaru, Y.; Honda, M.; Hashimoto, S.; Yoshii, D.; Isono, K.; Hayashida, S.; Yamamoto, H.; Tanaka, M.; Sasaki, Y. Inomata, Y.. 2017. Ledipasvir and sofosbuvir for recurrent hepatitis C after liver transplantation. <i>Bioscience trends</i> , 10(6): 496-499	A1 Falsche Population
(92)	Pavone, P.; Tieghi, T.; d'Ettore, G.; Lichtner, M.; Marocco, R.; Mezzaroma, I.; Passavanti, G.; Vittozzi, P.; Mastroianni, C. M. Vullo, V.. 2016. Rapid decline of fasting glucose in HCV diabetic patients treated with direct-acting antiviral agents. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> , 22(5): 462.e1-462.e3	A1 Falsche Population

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
(93)	Pedersen, M. R.; Patel, A.; Backstedt, D.; Choi, M. Seetharam, A. B.. 2016. Genotype specific peripheral lipid profile changes with hepatitis C therapy. World Journal of Gastroenterology, 22(46): 10226-10231	A1 Falsche Population
(94)	Pineda, J. A.; Morano-Amado, L. E.; Granados, R.; Macias, J.; Tellez, F.; Garcia-Deltoro, M.; Rios, M. J.; Collado, A.; Delgado-Fernandez, M.; Suarez-Santamaria, M.; Miralles-Alvarez, C.; Neukam, K.; Alados-Arboledas, J. C.; Albendin, H.; Aleman, M. R.; del Mar Alonso, M.; Asensi, V.; Blanco, M. J.; Borrallo, J.; Cabo, R.; Camacho, A.; Casas, M. F.; Castro, A.; Cucurull, J.; Cuellar, S.; Cuenca, F.; de los Santos-Gil, I.; Duenas, C.; Fernandez, E.; Galera, C.; Galvez, M. C.; Garcia, D.; Geijo-Martinez, P.; Gomez, A.; Gomez, J. L.; Gutierrez, F.; Hernandez, J.; Llenas-Garcia, J.; Mancebo, M.; Marquez, M.; Martin, J. M.; Martinez, L.; Martinez-Alvarez, R.; Martinez Madrid, O.; del Mar Masia, M.; Merchante, N.; Merino, D.; Monje, P.; Nunez, R.; Omar, M.; Ortega, E.; Padilla, S.; Robledano, C.; Pelazas, R.; Perez, E.; Perez-Camacho, I.; Perez-Perez, M.; Pemas, B.; Portu, J. J.; Raffo, M.; Real, L. M.; Reina, G.; Rivero, A.; Rivero-Juarez, A.; Romero-Palacios, A.; Portilla, J.; Rubio, P.; Ryan-Murua, P.; de la Hoya, P. S.; Santos, J.; Serrano, M.; Toyas, C.; Vera-Mendez, F.; Vergara, A.; Hernandez, M. V. Garcia, D. V.. 2017. Week 4 response predicts sustained virological response to all-oral direct-acting antiviral-based therapy in cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. Clinical Microbiology and Infection, 23(6): 409.e5-409.e8	A1 Falsche Population
(95)	Pineda, J. A.; Morano-Amado, L. E.; Granados, R.; Macias, J.; Tellez, F.; Garcia-Deltoro, M.; Rios, M. J.; Collado, A.; Delgado-Fernandez, M.; Suarez-Santamaria, M.; Serrano, M.; Miralles-Alvarez, C. Neukam, K.. 2017. Week 4 response predicts sustained virological response to all-oral direct-acting antiviral-based therapy in cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. Clinical microbiology and infection., 21	A1 Falsche Population
(96)	Pineda, J. A.; Morano-Amado, L. E.; Granados, R.; Macias, J.; Tellez, F.; Garcia-Deltoro, M.; Rios, M. J.; Collado, A.; Delgado-Fernandez, M.; Suarez-Santamaria, M.; Serrano, M.; Miralles-Alvarez, C.; Neukam, K.; Grupo de Estudio de Hepatitis Virica, o. t. S. E. d. E. I. y. M. C. G.-S. Grupo de Estudio de Hepatitis Virica, o. t. S. A. d. E. I. y. M. C. H. R. d. I. e. S.. 2017. Week 4 response predicts sustained virological response to all-oral direct-acting antiviral-based therapy in cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. Clinical Microbiology & Infection, 23(6): 409.e5-409.e8	A1 Falsche Population
(97)	Pockros, P. J.. 2013. Interferon-free regimens and direct-acting antiviral agents. Gastroenterology and Hepatology, 9(10): 653-655	A7 Falscher Publikationstyp
(98)	Poonia, B. Kottlil, S.. 2016. Newer therapeutics for hepatitis C. Annals of Translational Medicine, 4 (2) (no pagination)(31)	A7 Falscher Publikationstyp
(99)	Raedler, L. A.. 2015. Once-a-Day Harvoni (Ledipasvir plus Sofosbuvir), a New Oral Combination for the Treatment of Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection. American Health & Drug Benefits, 8(Spec Feature): 54-8	A7 Falscher Publikationstyp
(100)	Rolland, S. Vachon, M. L.. 2015. Sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection. Cmaj, 187(3): 203-204	A7 Falscher Publikationstyp
(101)	Saab, S.; Virabhak, S.; Parise, H.; Johnson, S.; Wang, A.; Misurski, D.; Gonzalez, Y. S. Juday, T.. 2016. Cost-Effectiveness of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Treatments in Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus in the United States. Advances in Therapy, 33(8): 1316-1330	A1 Falsche Population
(102)	Sarrazin, C.; Dvory-Sobol, H.; Svarovskaia, E. S.; Doehle, B. P.; Pang, P. S.; Chuang, S. M.; Ma, J.; Ding, X.; Afdhal, N. H.; Kowdley, K. V.; Gane, E. J.; Lawitz, E.; Brainard, D. M.; McHutchison, J. G.; Miller, M. D. Mo, H.. 2016. Prevalence of Resistance-Associated Substitutions in HCV NS5A, NS5B, or NS3 and Outcomes of Treatment With Ledipasvir and Sofosbuvir. Gastroenterology, 151(3): 501-512.e1	A7 Falscher Publikationstyp

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
(103)	Sawinski, D.; Kaur, N.; Ajeti, A.; Trofe-Clark, J.; Lim, M.; Bleicher, M.; Goral, S.; Forde, K. A. Bloom, R. D.. 2016. Successful Treatment of Hepatitis C in Renal Transplant Recipients with Direct-Acting Antiviral Agents. American Journal of Transplantation, 16(5): 1588-1595	A1 Falsche Population
(104)	Sawinski, D.; Lee, D. H.; Doyle, A. M. Blumberg, E. A.. 2017. Successful posttransplant treatment of hepatitis C with ledipasvir-sofosbuvir in HIV+ kidney transplant recipients. Transplantation, 101(5): 974-979	A1 Falsche Population
(105)	Scheiner, B.; Schwabl, P.; Steiner, S.; Bucsics, T.; Chromy, D.; Aichelburg, M. C.; Grabmeier-Pfistershammer, K.; Trauner, M.; Peck-Radosavljevic, M.; Reiberger, T. Mandorfer, M.. 2016. Interferon-free regimens improve health-related quality of life and fatigue in HIV/HCV-coinfected patients with advanced liver disease. Medicine (United States), 95 (27) (no pagination)(e4061)	A1 Falsche Population
(106)	Scheiner, B.; Schwabl, P.; Steiner, S.; Bucsics, T.; Chromy, D.; Aichelburg, M. C.; Grabmeier-Pfistershammer, K.; Trauner, M.; Peck-Radosavljevic, M.; Reiberger, T. Mandorfer, M.. 2016. Interferon-free regimens improve health-related quality of life and fatigue in HIV/HCV-coinfected patients with advanced liver disease: A retrospective study. Medicine, 95(27): e4061	A1 Falsche Population
(107)	Shrivastava, S.; Wilson, E.; Poonia, B.; Tang, L.; Osinusi, A.; Kohli, A. Kottlil, S.. 2017. Augmentation of hepatitis C virus-specific immunity and sustained virologic response. Journal of Viral Hepatitis.,	A1 Falsche Population
(108)	Sidharthan, S.; Kohli, A.; Sims, Z.; Nelson, A.; Osinusi, A.; Masur, H. Kottlil, S.. 2015. Utility of hepatitis c viral load monitoring on Direct-Acting antiviral therapy. Clinical Infectious Diseases, 60(12): 1743-1751	A1 Falsche Population
(109)	Simon, T. G.; Kim, A. Y.; Stamm, L. M.; Liu, L.; Mo, H.; Doehle, B.; Pang, P. S.; Brainard, D. M.; McHutchison, J. G.; Gustafson, J.; Lauer, G. M. Chung, R. T.. 2016. The safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of a nosocomial outbreak of HCV in patients with significant cardiovascular disease. Antiviral Therapy, 21(3): 185-194	A1 Falsche Population
(110)	Sise, M.. 2017. Kidney transplant recipients with Hepatitis C virus experienced 100% SVR12 rate when treated with sofosbuvir-ledipasvir. Hepatology, 26: 26	A1 Falsche Population
(111)	Sogni, P.; Gilbert, C.; Lacombe, K.; Piroth, L.; Rosenthal, E.; Mialhes, P.; Gervais, A.; Esterle, L.; Chas, J.; Poizot-Martin, I.; Dominguez, S.; Simon, A.; Morlat, P.; Neau, D.; Zucman, D.; Bouchaud, O.; Lascoux-Combe, C.; Bani-Sadr, F.; Alric, L.; Goujard, C.; Vittecoq, D.; Billaud, E.; Aumaitre, H.; Boue, F.; Valantin, M. A.; Dabis, F.; Salmon, D. Wittkop, L.. 2016. All-oral Direct-acting Antiviral Regimens in HIV/Hepatitis C Virus-coinfected Patients With Cirrhosis Are Efficient and Safe: Real-life Results From the Prospective ANRS CO13-HEPA VIH Cohort. Clinical Infectious Diseases, 63(6): 763-770	A1 Falsche Population
(112)	Sogni, P.; Gilbert, C.; Lacombe, K.; Piroth, L.; Rosenthal, E.; Mialhes, P.; Gervais, A.; Esterle, L.; Chas, J.; Poizot-Martin, I.; Dominguez, S. D. S.; Simon, A.; Morlat, P.; Neau, D.; Zucman, D.; Bouchaud, O.; Lascoux-Combe, C.; Bani-Sadr, F. D. S.; Alric, L.; Goujard, C. D. S.; Vittecoq, D.; Billaud, E.; Aumaitre, H.; BouCrossed, D. S. F.; Valantin, M. A.; Dabis, F.; Salmon, D. Wittkop, L.. 2016. All-oral Direct-acting Antiviral Regimens in HIV/Hepatitis C Virus-coinfected Patients with Cirrhosis Are Efficient and Safe: Real-life Results from the Prospective ANRS CO13-HEPA VIH Cohort. Clinical Infectious Diseases, 63(6): 763-770	A1 Falsche Population
(113)	Suda, G.; Ogawa, K.; Yamamoto, Y.; Katagiri, M.; Furuya, K.; Kumagai, K.; Konno, J.; Kimura, M.; Kawagishi, N.; Ohara, M.; Umemura, M.; Ito, J.; Izumi, T.; Nakai, M.; Sho, T.; Natsuzaka, M.; Morikawa, K.; Tsubota, A.; Shimada, N.; Iio, E.; Tanaka, Y. Sakamoto, N.. 2017. Retreatment with sofosbuvir, ledipasvir, and add-on ribavirin for patients who failed daclatasvir and asunaprevir combination therapy. Journal of Gastroenterology, : 1-8	A1 Falsche Population

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
(114)	Suda, G.; Ogawa, K.; Yamamoto, Y.; Katagiri, M.; Furuya, K.; Kumagai, K.; Konno, J.; Kimura, M.; Kawagishi, N.; Ohara, M.; Umemura, M.; Ito, J.; Izumi, T.; Nakai, M.; Sho, T.; Natsuzaka, M.; Morikawa, K.; Tsubota, A.; Shimada, N.; Iio, E.; Tanaka, Y.; Sakamoto, N. Group, N. S.. 2017. Retreatment with sofosbuvir, ledipasvir, and add-on ribavirin for patients who failed daclatasvir and asunaprevir combination therapy. <i>Journal of Gastroenterology</i> , 18: 18	A1 Falsche Population
(115)	Sun, H. Y.; Cheng, P. N.; Tseng, C. Y.; Tsai, W. J.; Chiu, Y. C. Young, K. C.. 2017. Favouring modulation of circulating lipoproteins and lipid loading capacity by direct antiviral agents grazoprevir/elbasvir or ledipasvir/sofosbuvir treatment against chronic HCV infection. <i>Gut</i> , 14: 14	A1 Falsche Population
(116)	Swallow, E.; Kelley, C.; Signorovitch, J.; Wygant, G. McPhee, F.. 2016. Daclatasvir + asunaprevir versus sofosbuvir/ledipasvir for hepatitis C genotype 1 in Japanese patients: An indirect comparison. <i>Journal of Comparative Effectiveness Research</i> , 5(3): 273-279	A1 Falsche Population
(117)	Tapper, E. B.; Bacon, B. R.; Curry, M. P.; Dieterich, D. T.; Flamm, S. L.; Guest, L. E.; Kowdley, K. V.; Lee, Y.; Tsai, N. C.; Younossi, Z. M. Afdhal, N. H.. 2016. Evaluation of proton pump inhibitor use on treatment outcomes with ledipasvir and sofosbuvir in a real-world cohort study. <i>Hepatology</i> , 64(6): 1893-1899	A1 Falsche Population
(118)	Taramasso, L.; Ricci, E.; Celesia, B. M.; Bonfanti, P.; Quirino, T.; Squillace, N.; Nicolini, L. A.; Maggi, P.; Martinelli, C.; De Socio, G. V. Di Biagio, A.. 2017. Co-administration of tenofovir plus protease inhibitor based antiretroviral therapy during sofosbuvir/ledipasvir treatment for HCV infection: Much Ado About Nothing?. <i>Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology</i> ,	A1 Falsche Population
(119)	Terrault, N. A.; Zeuzem, S.; Di Bisceglie, A. M.; Lim, J. K.; Pockros, P. J.; Frazier, L. M.; Kuo, A.; Lok, A. S.; Shiffman, M. L.; Ben Ari, Z.; Akushevich, L.; Vainorius, M.; Sulkowski, M. S.; Fried, M. W.; Nelson, D. R. Group, H.-T. S.. 2016. Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated With Sustained Virologic Response. <i>Gastroenterology</i> , 151(6): 1131-1140.e5	A1 Falsche Population
(120)	Townsend, K.; Meissner, E. G.; Sidharthan, S.; Sampson, M.; Remaley, A. T.; Tang, L.; Kohli, A.; Osinusi, A.; Masur, H. Kottlil, S.. 2016. Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Subjects Results in Increased Serum Low-Density Lipoprotein Concentration. <i>AIDS Research and Human Retroviruses</i> , 32(5): 456-462	A1 Falsche Population
(121)	Townsend, K.; Petersen, T.; Gordon, L. A.; Kohli, A.; Nelson, A.; Seamon, C.; Gross, C.; Tang, L.; Osinusi, A.; Polis, M. A.; Masur, H. Kottlil, S.. 2016. Effect of HIV co-infection on adherence to a 12-week regimen of hepatitis C virus therapy with ledipasvir and sofosbuvir. <i>Aids</i> , 30(2): 261-266	A1 Falsche Population
(122)	Tsui, J. I.; Williams, E. C.; Green, P. K.; Berry, K.; Su, F. Ioannou, G. N.. 2016. Alcohol use and hepatitis C virus treatment outcomes among patients receiving direct antiviral agents. <i>Drug and Alcohol Dependence</i> , 169: 101-109	A1 Falsche Population
(123)	Vicente-Sanchez, S. Menendez Naranjo, L.. 2017. [Debut in diabetic patients with hepatitis C treatment with ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni)]. <i>Farmacia Hospitalaria</i> , 41(2): 313-314	A5 Falscher Studientyp
(124)	Walsh, C. E.; Workowski, K.; Terrault, N. A.; Sax, P. E.; Cohen, A.; Bowlus, C. L.; Kim, A. Y.; Hyland, R. H.; Han, B.; Wang, J.; Stamm, L. M.; Brainard, D. M.; McHutchison, J. G.; von Drygalski, A.; Rhame, F.; Fried, M. W.; Kouides, P.; Balba, G. Reddy, K. R.. 2017. Ledipasvir-sofosbuvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C and bleeding disorders. <i>Haemophilia</i> , 23(2): 198-206	A1 Falsche Population
(125)	Wapakowski, A.. 2016. Sofosbuvir/ledipasvir is also effective in routine general practice. [German] Sofosbuvir/Ledipasvir bewahrt sich auch im Praxisalltag. <i>MMW Fortschritte der Medizin</i> , 158 1: 65	A7 Falscher Publikationstyp

#	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
(126)	Warpakowski, A.. 2016. [Sofosbuvir/ledipasvir is also effective in routine general practice]. MMW Fortschritte der Medizin, 158 Spec No 1: 65	A7 Falscher Publikationstyp
(127)	Werner, C. R.; Schwarz, J. M.; Egetemeyr, D. P.; Beck, R.; Malek, N. P.; Lauer, U. M. Berg, C. P.. 2016. Second-generation direct-acting-antiviral hepatitis C virus treatment: Efficacy, safety, and predictors of SVR12. World Journal of Gastroenterology, 22(35): 8050-8059	A5 Falscher Studientyp
(128)	Werner, J. M. Vermehren, J.. 2016. New HCV Therapies and Liver Transplantation. Transplantation, 100(2): 260-261	A7 Falscher Publikationstyp
(129)	Wiegand, J.; Schiefke, I.; Stein, K.; Berg, T.; Kullig, U. Ende, K.. 2017. Interferon-free treatment of chronic hepatitis C virus infection in patients with inherited bleeding disorders. Hamostaseologie, 37(2): 127-130	A1 Falsche Population
(130)	Wilson, E. M.; Kattakuzhy, S.; Sidharthan, S.; Sims, Z.; Tang, L.; McLaughlin, M.; Price, A.; Nelson, A.; Silk, R.; Gross, C.; Akoth, E.; Mo, H.; Subramanian, G. M.; Pang, P. S.; McHutchison, J. G.; Osinusi, A.; Masur, H.; Kohli, A. Kottilil, S.. 2016. Successful retreatment of chronic HCV genotype-1 infection with ledipasvir and sofosbuvir after initial short course therapy with direct-acting antiviral regimens. Clinical Infectious Diseases, 62(3): 280-288	A1 Falsche Population
(131)	Yoh, K.; Nishikawa, H.; Enomoto, H.; Iwata, Y.; Kishino, K.; Shimono, Y.; Hasegawa, K.; Nakano, C.; Takata, R.; Nishimura, T.; Aizawa, N.; Sakai, Y.; Ikeda, N.; Takashima, T.; Ishii, A.; Iijima, H.; Matsunaga, H.; Nakamura, H. Nishiguchi, S.. 2016. Comparison of sleep disorders in chronic hepatitis C patients treated with interferon-based therapy and direct acting antivirals using actigraphy. Hepatology Research, 46(13): 1358-1366	A1 Falsche Population
(132)	Younossi, Z.; Brown, A.; Buti, M.; Fagioli, S.; Mauss, S.; Rosenberg, W.; Serfaty, L.; Srivastava, A.; Smith, N.; Stepanova, M. Beckerman, R.. 2016. Impact of eradicating hepatitis C virus on the work productivity of chronic hepatitis C (CH-C) patients: An economic model from five European countries. Journal of Viral Hepatitis, 23(3): 217-226	A1 Falsche Population
(133)	Younossi, Z. M.; Stepanova, M.; Chan, H.; Lee, M. H.; Yu, M. L.; Dan, Y. Y.; Choi, M. S. Henry, L.. 2015. Patient-reported outcomes in Asian patients with chronic hepatitis C treated with ledipasvir and sofosbuvir. Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia), 30: 377	A1 Falsche Population
(134)	Younossi, Z. M.; Stepanova, M.; Chan, H. L.; Lee, M. H.; Yu, M. L.; Dan, Y. Y.; Choi, M. S. Henry, L.. 2016. Patient-reported Outcomes in Asian Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Ledipasvir and Sofosbuvir. Medicine, 95(9): e2702	A1 Falsche Population
(135)	Younossi, Z. M.; Stepanova, M.; Henry, L.; Nader, F. Hunt, S.. 2016. An in-depth analysis of patient-reported outcomes in patients with chronic Hepatitis C treated with different anti-viral regimens. American Journal of Gastroenterology, 111(6): 808-816	A1 Falsche Population
(136)	Younossi, Z. M.; Stepanova, M.; Henry, L.; Nader, F.; Younossi, Y. Hunt, S.. 2016. Adherence to treatment of chronic hepatitis C: From interferon containing regimens to interferon and ribavirin free regimens. Medicine (United States), 95 (28) (no pagination)(e4151)	A1 Falsche Population
(137)	Younossi, Z. M.; Stepanova, M.; Omata, M.; Mizokami, M.; Walters, M. Hunt, S.. 2016. Quality of life of Japanese patients with chronic hepatitis C treated with ledipasvir and sofosbuvir. Medicine (United States), 95 (33) (no pagination)(405)	A1 Falsche Population
(138)	Younossi, Z. M.; Stepanova, M.; Sulkowski, M.; Naggie, S.; Henry, L. Hunt, S.. 2016. Sofosbuvir and ledipasvir improve patient-reported outcomes in patients co-infected with hepatitis C and human immunodeficiency virus. Journal of Viral Hepatitis, 23(11): 857-865	A1 Falsche Population
(139)	Zhou, S. N.; Zhang, N.; Liu, Z. W.; Zhang, D. L.; Tang, R. J.; Su, H. B. Zhang, M.. 2016. [Short-term efficacy of Harvoni in treatment of hepatitis C after liver transplantation]. Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih, 24(5): 392-4	A1 Falsche Population

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-46: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-5
Clinicaltrials.gov	111	111 (Laufende Nr. 1-111)	0
EU-CTR	28	28 (Laufende Nr. 112-139)	0
ICTRP	116	116 (Laufende Nr. 140-255)	0
PharmNet.Bund	13	13 (Laufende Nr. 256-268)	0
Summe	$\Sigma=268$	$\Sigma=268$	$\Sigma=0$

Tabelle 4-47: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01193478	A Multiple Ascending Dose Study of GS 5885 in Previously Untreated Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193478	A1 Falsche Population
(2)	NCT01260350	Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260350	A1 Falsche Population
(3)	NCT01353248	GS 5885 Administered Concomitantly With GS-9451, Tego buvir and Ribavirin (RBV) in Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353248	A1 Falsche Population
(4)	NCT01356160	GS-5885 Alone or in Combination With GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01356160	A1 Falsche Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(5)	NCT01371578	Oral Antivirals (GS-5885, Tegobuvir, and/or GS-9451) With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371578	A 1 Falsche Population
(6)	NCT01384383	GS-5885, GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a (PEG) and Ribavirin in Treatment-Naïve Subjects With Chronic Genotype 1 Hep C Virus Infection and IL28B CC Genotype. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384383	A 1 Falsche Population
(7)	NCT01434498	GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) in Interferon Ineligible or Intolerant Subjects With Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434498	A 1 Falsche Population
(8)	NCT01435226	GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribovirin in Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 1a Or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435226	A 1 Falsche Population
(9)	NCT01457755	Gilead Sustained Virologic Response (SVR) Registry. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457755	A 1 Falsche Population
(10)	NCT01457768	A Gilead Sequence Registry of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457768	A 1 Falsche Population
(11)	NCT01701401	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination (FDC) With and Without Ribavirin for the Treatment of HCV. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701401	A 1 Falsche Population
(12)	NCT01726517	Safety and Efficacy of LDV/SOF Fixed-Dose Combination (FDC) ± Ribavirin in HCV Genotype 1 Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726517	A 1 Falsche Population
(13)	NCT01768286	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768286	A 1 Falsche Population
(14)	NCT01805882	Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805882	A 1 Falsche Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(15)	NCT01826981	Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection in Participants With Chronic Genotype 1, 2, 3, or 6 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826981	A1 Falsche Population
(16)	NCT01851330	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-3). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851330	A1 Falsche Population
(17)	NCT01878799	Study of A Combination Pill With GS-7977 and GS-5885 for Hepatitis C in People With HIV. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01878799	A1 Falsche Population
(18)	NCT01924949	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Nosocomial Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924949	A1 Falsche Population
(19)	NCT01938430	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin in Subjects With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938430	A1 Falsche Population
(20)	NCT01958281	Sofosbuvir Plus Ribavirin, or Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With HCV Infection and Renal Insufficiency. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958281	A1 Falsche Population
(21)	NCT01965535	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Cirrhotic Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965535	A1 Falsche Population
(22)	NCT01975675	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01975675	A1 Falsche Population
(23)	NCT01984294	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination With Ribavirin or GS-9669 in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984294	A1 Falsche Population
(24)	NCT01987453	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01987453	A1 Falsche Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(25)	NCT02010255	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination Plus Ribavirin in Participants With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02010255	A1 Falsche Population
(26)	NCT02021656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021656	A1 Falsche Population
(27)	NCT02057003	Real-life Security and Efficacy of DAA-based Therapy in HCV/HIV-Coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057003	A1 Falsche Population
(28)	NCT02073656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 or 4 HCV and HIV-1 Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073656	A1 Falsche Population
(29)	NCT02081079	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 4 or 5 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081079	A1 Falsche Population
(30)	NCT02120300	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir + Ribavirin for Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Inherited Bleeding Disorders. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120300	A1 Falsche Population
(31)	NCT02125500	Pilot Study to Assess Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-dose Combination in Treatment Experienced Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - HIV Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125500	A1 Falsche Population
(32)	NCT02128217	Sofosbuvir-Containing Regimens Without Interferon For Treatment of Acute Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128217	A1 Falsche Population
(33)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202980	A1 Falsche Population
(34)	NCT02219685	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination on Cerebral Metabolism and Neurocognition in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219685	A1 Falsche Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(35)	NCT02226549	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Vedoprevir With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226549	A1 Falsche Population
(36)	NCT02249182	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/-Ribavirin in Adolescents and Children With Chronic HCV-Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02249182	A5 Falscher Studientyp
(37)	NCT02251717	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251717	A1 Falsche Population
(38)	NCT02301936	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 or 24 Weeks in Genotype 1 or 4 HCV Infected Adults With Sickle Cell Disease. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301936	A1 Falsche Population
(39)	NCT02309918	HepNet Acute HCV IV - LDV/SOF FDC in Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02309918	A1 Falsche Population
(40)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333292	A1 Falsche Population
(41)	NCT02339038	Study to Assess Community-based Treatment of Chronic Hepatitis C Mono-infection and Coinfection With HIV in the District of Columbia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339038	A1 Falsche Population
(42)	NCT02347345	Immunologic Effects of HCV Therapy With HARVONI in HCV Genotype 1 Chronically Mono-infected Active and Former IDUs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347345	A1 Falsche Population
(43)	NCT02350569	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination Administered in Patients Infected With Chronic Genotype 1 or 4 HCV for Use in the Peri-Operative Liver Transplantation Setting. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02350569	A1 Falsche Population
(44)	NCT02356562	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Sofosbuvir and RBV in DAA Treatment-experienced Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356562	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(45)	NCT02363517	The TAP Study: Treating People Who Inject Drugs in Community-Based Settings Using a Social Network Approach. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02363517	A1 Falsche Population
(46)	NCT02402218	CHAMPS Study: Chronic Hepatitis C Management to Improve Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402218	A1 Falsche Population
(47)	NCT02405013	Feasibility, Tolerance and Efficacy of Interferon-free, Antiviral Treatment With Sofosbuvir + Ribavirin for the Treatment of Genotype 2 and Sofosbuvir/Ledipasvir for the Treatment of Genotype 1 and 4 Hepatitis C Virus-infected Patients in West and Central Africa. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405013	A1 Falsche Population
(48)	NCT02413593	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination Tablet With Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-naïve Adults With Chronic HCV Genotype 3 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413593	A1 Falsche Population
(49)	NCT02421211	A Study to Investigate the Pharmacokinetic Interactions Between Simeprevir and Ledipasvir in a Treatment Regimen Consisting of Simeprevir, Sofosbuvir, and Ledipasvir in Treatment-naïve Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421211	A1 Falsche Population
(50)	NCT02457611	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) for 6 Weeks in Adults With Acute Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Chronic Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457611	A1 Falsche Population
(51)	NCT02469012	Neurocognitive Performance and Emotional State in HCV Patients With IFN-free Antiviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469012	A1 Falsche Population
(52)	NCT02470858	Triple DAAs Regimen in Treating Non-cirrhotic HCV GT1b Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02470858	A1 Falsche Population
(53)	NCT02472886	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472886	A1 Falsche Population
(54)	NCT02478229	Early Treatment With Sofosbuvir (SOF) and Ledipasvir (LDV) to Prevent HCV Recurrence After Liver Transplantation (OLT). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478229	A1 Falsche Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(55)	NCT02480166	Comparative Efficacy of Fixed-dose Combination Sofosbuvir + Ledipasvir, 8 vs. 12 Weeks in Chronic Hepatitis C Genotype 6. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480166	A1 Falsche Population
(56)	NCT02480387	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV and HIV-1 Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480387	A1 Falsche Population
(57)	NCT02482077	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT2 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02482077	A1 Falsche Population
(58)	NCT02487030	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination, With or Without Ribavirin, in Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487030	A1 Falsche Population
(59)	NCT02503735	Effect of Harvoni on Proteinuria and Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in Hepatitis C (HCV) Associated Chronic Kidney Disease (CKD). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503735	A1 Falsche Population
(60)	NCT02510300	A Registry for Adolescent and Pediatric Participants Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02510300	A5 Falscher Studientyp
(61)	NCT02533934	Sofosbuvir and Ledipasvir in HIV/HCV Coinfected Pre or Post Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533934	A1 Falsche Population
(62)	NCT02555943	DAAs Treatment for Chronic HCV/HBV Co-infection Patients (DASCO). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555943	A1 Falsche Population
(63)	NCT02573376	Antiviral Pharmacology and Adherence in Drug Users. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02573376	A1 Falsche Population
(64)	NCT02576314	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT3 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576314	A1 Falsche Population
(65)	NCT02583685	Switching Regimen in Treating Cirrhotic HCV GT1b Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583685	A1 Falsche Population
(66)	NCT02588287	Effects of Sofosbuvir/Ledipasvir Treatment on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588287	A1 Falsche Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(67)	NCT02591277	Use-Results Surveillance Study of Harvoni® in Japanese Patients With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591277	A5 Falscher Studientyp
(68)	NCT02597166	Effects of Harvoni in Patients With Decompensated Cirrhosis Due to Hepatitis C Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597166	A1 Falsche Population
(69)	NCT02600351	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in HCV Infected Participants Who Have Failed Prior Treatment With Sofosbuvir-based Therapies. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600351	A1 Falsche Population
(70)	NCT02601573	Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601573	A1 Falsche Population
(71)	NCT02605304	12 Weeks of Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) With Weight-based Ribavirin vs. 24 Weeks of LDV/SOF. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605304	A1 Falsche Population
(72)	NCT02609893	Pilot Treatment as Prevention for HCV Among Persons Who Actively Inject Drugs. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609893	A1 Falsche Population
(73)	NCT02613403	Efficacy and Safety of MK-3682B (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408) Fixed Dose Combination in Chronic HCV Participants Failing Prior Antiviral Treatment (MK-3682-021). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613403	A1 Falsche Population
(74)	NCT02613871	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV and HBV Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613871	A1 Falsche Population
(75)	NCT02628717	Interferon/Ribavirin-Free Sofosbuvir Based Treatment (AURIC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628717	A1 Falsche Population
(76)	NCT02631772	LIVE-C-Free: Early and Late Treatment of Hepatitis C With Sofosbuvir/Ledipasvir in Liver Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631772	A1 Falsche Population
(77)	NCT02638233	Therapy With Ledipasvir/Sofosbuvir in Patients With Genotype 1 HCV Infection Receiving Opiate Substitution Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638233	A1 Falsche Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(78)	NCT02650024	Impact of Hepatitis C Virus Therapy on Central Nervous System Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650024	A1 Falsche Population
(79)	NCT02657694	Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657694	A1 Falsche Population
(80)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660905	A1 Falsche Population
(81)	NCT02683005	Study of Hepatitis C Treatment During Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02683005	A1 Falsche Population
(82)	NCT02691728	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 and 4 HCV Infection With Autoimmune Disease. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02691728	A1 Falsche Population
(83)	NCT02705534	Sofosbuvir, Ledipasvir, Ribavirin for Hepatitis C Cirrhotics, Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02705534	A1 Falsche Population
(84)	NCT02707601	Efficacy, Safety, and Tolerability of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Treatment for HIV/HCV Co-infected Participants Who Switch to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) or Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (F/R/TAF) Prior to LDV/SOF HCV Treatment. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707601	A1 Falsche Population
(85)	NCT02717949	Oral Hepatitis C Treatment for Indolent Lymphoma (OPTImaL) Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717949	A1 Falsche Population
(86)	NCT02738333	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738333	A1 Falsche Population
(87)	NCT02740556	Evaluation of HepCure Toolkit to Improve Harvoni Adherence. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740556	A1 Falsche Population
(88)	NCT02758509	Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758509	A1 Falsche Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(89)	NCT02759861	Determine the Efficacy and Safety of Harvoni in Genotype 1 Chronic Hepatitis c Infected People Who Are Alcoholics. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759861	A1 Falsche Population
(90)	NCT02760355	Extrahepatic Insulin Resistance in Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760355	A1 Falsche Population
(91)	NCT02768961	Program of Screening, Prevention and Elimination of Hepatitis C in Penitentiary Institutions in Cantabria (JAILFREE-C). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768961	A1 Falsche Population
(92)	NCT02771405	Impact of Interferon Free Regimens in Patients With Chronic HCV and Successfully Treated HCC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771405	A1 Falsche Population
(93)	NCT02786537	Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786537	A1 Falsche Population
(94)	NCT02825212	Efficacy of All-Oral Anti-Viral Therapy for Symptomatic Hepatitis C Virus Infection-Related Cryoglobulinemia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825212	A1 Falsche Population
(95)	NCT02836925	Sofosbuvir+Ledipasvir ±Ribavirin and Sofosbuvir+Ribavirin for Pts With Indolent Bcell Lymphoma Associated With HCV Infection Treatment With Sofosbuvir Plus Ledipasvir ± Ribavirin(G1, 3 and 4) and Sofosbuvir+Ribavirin(G2) for Pts With Hepatitis C Virus Associated Indolent B-cell Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836925	A1 Falsche Population
(96)	NCT02858180	Hepatitis C Virus (HCV) Heart and Lung Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858180	A1 Falsche Population
(97)	NCT02868242	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination in the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Pediatric Participants Undergoing Cancer Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868242	A5 Falscher Studientyp
(98)	NCT02951364	Harvoni in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Korea. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951364	A1 Falsche Population
(99)	NCT02959359	DAA in the Risk of Recurrence After Curative Treatment of HCC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959359	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(100)	NCT02964091	Simplifying Hepatitis C Antiviral Therapy in Rwanda for Elsewhere in the Developing World. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964091	A1 Falsche Population
(101)	NCT03032666	Sofosbuvir/Ledipasvir for Hepatitis C Genotype 1-6 in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia: An Open Label Trial. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032666	A1 Falsche Population
(102)	NCT03036839	Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With Chronic HCV Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036839	A1 Falsche Population
(103)	NCT03061032	Treatment of Hepatitis C Virus Infection With Generic Sofosbuvir/Ledipasvir in Iranian Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061032	A1 Falsche Population
(104)	NCT03063723	Dynamic Changes of Monocytes and NK Cells of CHC Patient Treated by DAAs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03063723	A1 Falsche Population
(105)	NCT03118674	Harvoni Treatment Porphyria Cutanea Tarda. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118674	A1 Falsche Population
(106)	NCT03126370	Effects of Ledipasvir/Sofosbuvir on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126370	A1 Falsche Population
(107)	NCT03133065	Early Treatment of Recurrent HCV- Infection Post Liver Transplantation in the Era of DAAs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133065	A1 Falsche Population
(108)	NCT03149289	Hepatitis C Virus Infection in Patients With Hemoglobinopathies. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149289	A1 Falsche Population
(109)	NCT03164902	Digimeds to Optimize Adherence in Patients With Hepatitis C and Increased Risk for Nonadherence. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164902	A1 Falsche Population
(110)	NCT03169348	The Effect of Direct Antiviral Therapy on Hepatitis c Virus - related Thrombocytopenia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169348	A5 Falscher Studientyp
(111)	NCT03188276	The Relationship Between MDSCs and NK Cells Activity of CHC Patient Treated by DAAs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188276	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR			
(112)	2011-000456-42	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Response Guided Therapy with GS 5885 Alone or in Combination with GS-9451 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42	A 1 Falsche Population
(113)	2011-000944-43	A Phase 2 Randomized, Open-Label Study of GS-5885 Administered Concomitantly with GS-9451, Tego buvir and Ribavirin (RBV) to Treatment-Naive Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43	A 1 Falsche Population
(114)	2011-000945-19	A Long Term Follow-up Registry for Subjects Who Achieve a Sustained Virologic Response to Treatment in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A 1 Falsche Population
(115)	2011-000946-39	A Long Term Follow-up Registry Study of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A 1 Falsche Population
(116)	2011-002748-28	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tego buvir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tego buvir or RBV in Treatment-Experienced Subject.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	A 1 Falsche Population
(117)	2012-003387-43	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naive Subjects EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43	A 1 Falsche Population
(118)	2013-001081-42	Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination - The HepNet Acute HCV IV Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001081-42	A 1 Falsche Population
(119)	2013-002607-33	Pilot study to assess efficacy and safety of Sofosbuvir/Ledipasvir (GS-5885) fixed-dose combination with Ribavirin in NS3/4A protease inhibitor-experienced subjects with HCV genotype 1 infection an.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002607-33	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(120)	2013-002802-30	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin Administered in Subjects Infected with Chronic HCV who ha.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002802-30	A1 Falsche Population
(121)	2014-001245-24	An open-Label, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination ± ribavirin for 12 or 24 weeks in chronic genotype 1 HCV infected subjects who p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001245-24	A1 Falsche Population
(122)	2014-001249-26	A Registry for Subjects with Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment with a Sofosbuvir-Based Regimen without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection in Gilead-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001249-26	A1 Falsche Population
(123)	2014-002121-35	A Phase 2, Open Label Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) Tablet for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients with Chroni.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002121-35	A1 Falsche Population
(124)	2014-003578-17	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination in Adolescents and Children with Chronic HCV-Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003578-17	A5 Falscher Studientyp
(125)	2014-004674-42	A Long Term Follow-up Registry for Adolescent and Pediatric Subjects Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004674-42	A5 Falscher Studientyp
(126)	2014-004812-12	Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) for 6 Weeks in Subjects with Acute Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and C.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004812-12	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(127)	2014-005589-31	4 Week treatment for Injecting Drug Users with chronic hepatitis C A phase 4, post marketing randomized clinical open label trial comparing 4 weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir (co-formulated) and Ri... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005589-31	A1 Falsche Population
(128)	2015-000459-25	A Phase 2, 2-panel, Open-label, Randomized Study to Investigate the Pharmacokinetic Interactions Between Simeprevir and Ledipasvir in a Treatment Regimen Consisting of Simeprevir, Sofosbuvir, and L... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000459-25	A1 Falsche Population
(129)	2015-000690-13	A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults with Chronic HCV Infection.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000690-13	A1 Falsche Population
(130)	2015-001483-19	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408 Fixed Dose Combination (FDC)) in Subjects with.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001483-19	A1 Falsche Population
(131)	2015-001956-31	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001956-31	A1 Falsche Population
(132)	2015-002087-17	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection (ENDURANCE-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002087-17	A1 Falsche Population
(133)	2015-003570-32	A Phase I Relative Bioavailability and Food Effect Study of a Pediatric Granules Formulation of Ledipasvir/Sofosbuvir in Healthy Adult Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003570-32	A1 Falsche Population
(134)	2015-005004-28	Stratified Treatment Optimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005004-28	A1 Falsche Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(135)	2015-005577-20	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005577-20	A1 Falsche Population
(136)	2015-005616-14	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-493/ABT-530 in Adult Post-Liver or Post-Renal Transplant Recipients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005616-14	A1 Falsche Population
(137)	2016-000318-31	Ledipasvir and sofosbuvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in patients without cirrhosis. HepNed-001 study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000318-31	A1 Falsche Population
(138)	2016-003489-25	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir in Subjects with Genotype 1, 4, 5 and 6 Chronic HCV Infection Who are on Dialysis for End Stage.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003489-25	A1 Falsche Population
(139)	2016-005081-60	MULTICENTER CLINICAL TRIAL TO DETERMINE THE INFLUENCE OF TREATMENT WITH DIRECT ANTIVIRAL AGENTS IN THE GLOMERULAR AND TUBULAR FUNCTION OF PATIENTS WITH CHRONIC HCV HEPATITIS. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005081-60	A1 Falsche Population
ICTRP			
(140)	ChiCTR-OPC-16008158	Safety and efficacy of sofosbuvir plus ledipasvir for Chinese hepatitis C patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16008158	A1 Falsche Population
(141)	EUCTR2011-000456-42-GB	A study to evaluate how different combinations of antiviral agents, when given with standard medicines, affect the treatment outcome of patients infected with the Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000456-42-GB	A1 Falsche Population
(142)	EUCTR2011-000944-43-DE	A study to evaluate the effects of the combination of 4 oral antiviral agents for the treatment of patients infected with the Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000944-43-DE	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(143)	EUCTR2011-000945-19-DE	A long-term study to follow patients infected with chronic Hepatitis C who achieved a cure following treatment in a Gilead clinical trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000945-19-DE	A1 Falsche Population
(144)	EUCTR2011-000946-39-DE	A long-term study to follow patients infected with chronic Hepatitis C who did not achieve a cure following treatment in a Gilead clinical trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000946-39-DE	A1 Falsche Population
(145)	EUCTR2011-002748-28-DE	A study with four oral anti-Hepatitis drugs in patients with Hepatitis C who have already had at least one round of treatment. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002748-28-DE	A1 Falsche Population
(146)	EUCTR2013-001081-42-DE	Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001081-42-DE	A1 Falsche Population
(147)	EUCTR2013-002607-33-FR	Study to assess efficacy and safety of Sofosbuvir/Ledipasvir (GS-5885) fixed-dose combination with Ribavirin in treatment experienced subjects with HCV genotype 1 infection and HIV co-infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002607-33-FR	A1 Falsche Population
(148)	EUCTR2013-002802-30-BE	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of new investigational drugs in hepatitis C virus infected patients with advanced liver disease or require treatment after liver transplantation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002802-30-BE	A1 Falsche Population
(149)	EUCTR2014-002121-35-DE	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of new investigational drugs in hepatitis C virus infected patients with advanced liver disease or require treatment after kidney transplantation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002121-35-DE	A1 Falsche Population
(150)	EUCTR2014-003578-17-Outside-EU/EEA	A study with Ledipasvir/Sofosbuvir for adolescents and children with chronic Hepatitis C infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003578-17-Outside-EU/EEA	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(151)	EUCTR2014-004812-12-DE	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of an approved drug combination in different type of patient, namely patients acutely infected with Hepatitis C virus who are also chronically infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004812-12-DE	A1 Falsche Population
(152)	EUCTR2014-005589-31-DK	4 Week treatment for Injecting Drug Users with chronic hepatitis C. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005589-31-DK	A1 Falsche Population
(153)	EUCTR2015-000459-25-BE	A Study to Research what the body does with the study drug after treatment with Simeprevir, Sofosbuvir and Ledipasvir in patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection who have not yet started anti-viral treatment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000459-25-BE	A1 Falsche Population
(154)	EUCTR2015-000690-13-EE	A study to assess the safety and efficacy of ledipas vir/sofosbuvir in adults with chronic HCV infection. ICTRP. 2016. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000690-13-EE	A1 Falsche Population
(155)	EUCTR2015-001956-31-DK	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. ICTRP. 2017. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001956-31-DK	A1 Falsche Population
(156)	EUCTR2015-003570-32-Outside-EU/EEA	Bioavailability and food effects of the paediatric formulation of LDV/SOF in adult subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003570-32-Outside-EU/EEA	A1 Falsche Population
(157)	EUCTR2015-005004-28-GB	Stratified Treatment OPTimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). ICTRP. 2016. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005004-28-GB	A1 Falsche Population
(158)	EUCTR2016-000318-31-NL	Ledipas vir and sofosbuvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in patients without cirrhosis. HepNed-001 study. ICTRP. 2017. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000318-31-NL	A1 Falsche Population
(159)	EUCTR2016-003489-25-BE	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Ledipasvir/Sofosbuvir for Subjects with hepatitis C who are on dialysis for kidney disease. ICTRP. 2017. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003489-25-BE	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(160)	EUCTR2016-005081-60-ES	NFLUENCE OF TREATMENT WITH DIRECT ANTIVIRAL AGENTS IN THE GLOMERULAR AND TUBULAR FUNCTION OF PATIENTS WITH CHRONIC HCV HEPATITIS. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005081-60-ES	A1 Falsche Population
(161)	IRCT2016050717413N15	Effect of Combination Therapy with Ledipasvir and Sofosbuvir (Hepasbuvir Plus) for Treatment of Patients with Hepatitis C Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016050717413N15	A1 Falsche Population
(162)	IRCT2017020210417N6	The effect of generic drugs in treatment of chronic hepatitis C patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017020210417N6	A1 Falsche Population
(163)	JPRN-UMIN000018854	efficacy of interferon-beta preceding sofosbuvir and ledipasvir combination therapy in genotype 1b HCV infected patients who failed to daclatasvir and asunaprevir therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018854	A5 Falscher Studientyp
(164)	JPRN-UMIN000019468	Evaluation of the efficacy of sofosbuvir and ledipasvir for Japanese hepatitis C patients: a prospective study in real-life settings. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019468	A1 Falsche Population
(165)	JPRN-UMIN000019801	Identification of Biomarkers for Prediction of Hepatocellular Carcinoma after Elimination of Hepatitis C Virus by Antiviral Medicine, Harvoni. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019801	A1 Falsche Population
(166)	JPRN-UMIN000021011	Analysis of iron metabolism during Ledipasvir/Sofosbuvir treatment in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021011	A1 Falsche Population
(167)	JPRN-UMIN000021790	Efficacy and safety on effects of ribavirin with sofosbuvir and ledipasvir combination therapy for patients who failed to daclatasvir and asunaprevir combination therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021790	A1 Falsche Population
(168)	JPRN-UMIN000021969	Efficacy and safe of Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin in Patients who failed Daclatasvir/Asunaprevir with chronic hepatitis C-multicenter, pilot study-. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021969	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(169)	JPRN-UMIN000022418	Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir/ribavirin combination therapy for failures to daclatasvir/asunaprevir combination therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022418	A1 Falsche Population
(170)	JPRN-UMIN000022566	To calculate efficacy and safety of LDV/SOF to HCV genotype 2, Phase 3b randomised non-blinded multiceter trial. ICTRP. 2016. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022566	A1 Falsche Population
(171)	JPRN-UMIN000022567	To calculate the efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 for HCV in Japan, Randmised non-blinded multicenter trial. ICTRP. 2016. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022567	A1 Falsche Population
(172)	JPRN-UMIN000027371	Research for evaluation of efficacy and safety of DAA therapy in HIV/HCV co-infected patients disorders. ICTRP. 2017. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027371	A1 Falsche Population
(173)	NCT01193478	A Multiple Ascending Dose Study of GS 5885 in Previously Untreated Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01193478	A1 Falsche Population
(174)	NCT01260350	Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3. ICTRP. 2015. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01260350	A1 Falsche Population
(175)	NCT01353248	GS 5885 Administered Concomitantly With GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) in Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01353248	A1 Falsche Population
(176)	NCT01356160	GS-5885 Alone or in Combination With GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus. ICTRP. 2015. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01356160	A1 Falsche Population
(177)	NCT01371578	Oral Antivirals (GS-5885, Tegobuvir, and/or GS-9451) With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01371578	A1 Falsche Population
(178)	NCT01384383	GS-5885, GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a (PEG) and Ribavirin in Treatment-Naïve Subjects With Chronic Genotype 1 Hep C Virus Infection and IL28B CC Genotype. ICTRP. 2015. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01384383	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(179)	NCT01434498	GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) in Interferon Ineligible or Intolerant Subjects With Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01434498	A1 Falsche Population
(180)	NCT01435226	GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribovirin in Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 1a Or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01435226	A1 Falsche Population
(181)	NCT01701401	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination (FDC) With and Without Ribavirin for the Treatment of HCV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701401	A1 Falsche Population
(182)	NCT01726517	Safety and Efficacy of LDV/SOF Fixed-Dose Combination (FDC) ± Ribavirin in HCV Genotype 1 Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01726517	A1 Falsche Population
(183)	NCT01768286	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01768286	A1 Falsche Population
(184)	NCT01805882	Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01805882	A1 Falsche Population
(185)	NCT01826981	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection in Subjects With Chronic Genotype 1, 2, 3, or 6 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01826981	A1 Falsche Population
(186)	NCT01851330	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-3). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01851330	A1 Falsche Population
(187)	NCT01924949	An Open-Label Study of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Subjects With Nosocomial Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01924949	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(188)	NCT01938430	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin in Subjects With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01938430	A1 Falsche Population
(189)	NCT01958281	Sofosbuvir Plus Ribavirin, or Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With HCV Infection and Renal Insufficiency. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01958281	A1 Falsche Population
(190)	NCT01965535	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Cirrhotic Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01965535	A1 Falsche Population
(191)	NCT01975675	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01975675	A1 Falsche Population
(192)	NCT01984294	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination With Ribavirin or GS-9669 in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984294	A1 Falsche Population
(193)	NCT01987453	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01987453	A1 Falsche Population
(194)	NCT02021656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02021656	A1 Falsche Population
(195)	NCT02073656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 or 4 HCV and HIV-1 Co-infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073656	A1 Falsche Population
(196)	NCT02081079	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 4 or 5 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02081079	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(197)	NCT02120300	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir + Ribavirin for Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Inherited Bleeding Disorders. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02120300	A1 Falsche Population
(198)	NCT02125500	Pilot Study to Assess Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-dose Combination in Treatment Experienced Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - HIV Co-infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125500	A1 Falsche Population
(199)	NCT02128217	Sofosbuvir-Containing Regimens Without Interferon For Treatment of Acute Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02128217	A1 Falsche Population
(200)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202980	A1 Falsche Population
(201)	NCT02219685	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination on Cerebral Metabolism and Neurocognition in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219685	A1 Falsche Population
(202)	NCT02226549	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Vedoprevir With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection and Cirrhosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226549	A1 Falsche Population
(203)	NCT02249182	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/-Ribavirin in Adolescents and Children With Chronic HCV-Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02249182	A5 Falscher Studientyp
(204)	NCT02292706	A Registry for Participants With Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment With a Sofosbuvir-Based Regimen Without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292706	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(205)	NCT02301936	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 or 24 Weeks in Genotype 1 or 4 HCV Infected Adults With Sickle Cell Disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02301936	A1 Falsche Population
(206)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02333292	A1 Falsche Population
(207)	NCT02339038	Study to Assess Community-based Treatment of Chronic Hepatitis C Mono-infection and Coinfection With HIV in the District of Columbia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339038	A1 Falsche Population
(208)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252	A1 Falsche Population
(209)	NCT02347345	Immunologic Effects of HCV Therapy With HARVONI in HCV Genotype 1 Chronically Mono-infected Active and Former IDUs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347345	A1 Falsche Population
(210)	NCT02350569	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination Administered in Patients Infected With Chronic Genotype 1 or 4 HCV for Use in the Peri-Operative Liver Transplantation Setting. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02350569	A1 Falsche Population
(211)	NCT02405013	Feasibility, Tolerance and Efficacy of Interferon-free, Antiviral Treatment With Sofosbuvir + Ribavirin for the Treatment of Genotype 2 and Sofosbuvir/Ledipasvir for the Treatment of Genotype 1 and 4 Hepatitis C Virus -infected Patients in West and Central Africa. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02405013	A1 Falsche Population
(212)	NCT02413593	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination Tablet With Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-naïve Adults With Chronic HCV Genotype 3 Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02413593	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(213)	NCT02470858	Triple DAAs Regimen in Treating Non-cirrhotic HCV GT1b Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02470858	A1 Falsche Population
(214)	NCT02478229	Early Treatment With Sofosbuvir (SOF) and Ledipasvir (LDV) to Prevent HCV Recurrence After Liver Transplantation (OLT). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02478229	A1 Falsche Population
(215)	NCT02480387	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV and HIV-1 Co-infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02480387	A1 Falsche Population
(216)	NCT02482077	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT2 Infected Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02482077	A1 Falsche Population
(217)	NCT02487030	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination, With or Without Ribavirin, in Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02487030	A1 Falsche Population
(218)	NCT02503735	Effect of Harvoni on Proteinuria and Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in Hepatitis C (HCV) Associated Chronic Kidney Disease (CKD). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02503735	A1 Falsche Population
(219)	NCT02510300	A Registry for Adolescent and Pediatric Participants Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02510300	A5 Falscher Studientyp
(220)	NCT02533934	Sofosbuvir and Ledipasvir in HIV/HCV Coinfected Pre or Post Liver Transplant. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02533934	A1 Falsche Population
(221)	NCT02555943	DAAs Treatment for Chronic HCV/HBV Co-infection Patients (DASCO). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555943	A1 Falsche Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(222)	NCT02576314	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT3 Infected Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576314	A1 Falsche Population
(223)	NCT02583685	Switching Regimen in Treating Cirrhotic HCV GT1b Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02583685	A1 Falsche Population
(224)	NCT02591277	Use-Results Surveillance Study of Harvoni® in Japanese Patients With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591277	A5 Falscher Studientyp
(225)	NCT02597166	Effects of Harvoni in Patients With Decompensated Cirrhosis Due to Hepatitis C Genotype 1 Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597166	A1 Falsche Population
(226)	NCT02600351	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in HCV Infected Participants Who Have Failed Prior Treatment With Sofosbuvir-based Therapies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600351	A1 Falsche Population
(227)	NCT02605304	12 Weeks of Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) With Weight-based Ribavirin vs. 24 Weeks of LDV/SOF. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605304	A1 Falsche Population
(228)	NCT02613871	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV and HBV Coinfection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02613871	A1 Falsche Population
(229)	NCT02631772	LIVE-C-Free: Early and Late Treatment of Hepatitis C With Sofosbuvir/Ledipasvir in Liver Transplant Recipients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631772	A1 Falsche Population
(230)	NCT02638233	Therapy With Ledipasvir/Sofosbuvir in Patients With Genotype 1 HCV Infection Receiving Opiate Substitution Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638233	A1 Falsche Population
(231)	NCT02650024	Impact of Hepatitis C Virus Therapy on Central Nervous System Outcomes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02650024	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(232)	NCT02657694	Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657694	A 1 Falsche Population
(233)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02660905	A 1 Falsche Population
(234)	NCT02683005	Study of Hepatitis C Treatment During Pregnancy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02683005	A 1 Falsche Population
(235)	NCT02691728	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 and 4 HCV Infection With Autoimmune Disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02691728	A 1 Falsche Population
(236)	NCT02705534	Sofosbuvir, Ledipasvir, Ribavirin for Hepatitis C Cirrhotics, Genotype 1. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02705534	A 1 Falsche Population
(237)	NCT02738333	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738333	A 1 Falsche Population
(238)	NCT02758509	Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758509	A 1 Falsche Population
(239)	NCT02759861	Determine the Efficacy and Safety of Harvoni in Genotype 1 Chronic Hepatitis c Infected People Who Are Alcoholics. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759861	A 1 Falsche Population
(240)	NCT02768961	Program of Screening, Prevention and Elimination of Hepatitis C in Penitentiary Institutions in Cantabria (JAILFREE-C). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02768961	A 1 Falsche Population
(241)	NCT02771405	Impact of Interferon Free Regimens in Patients With Chronic HCV and Successfully Treated HCC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771405	A 1 Falsche Population
(242)	NCT02786537	Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02786537	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(243)	NCT02825212	Efficacy of All-Oral Anti-Viral Therapy for Symptomatic Hepatitis C Virus Infection-Related Cryoglobulinemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02825212	A1 Falsche Population
(244)	NCT02836925	Sofosbuvir+Ledipasvir ±Ribavirin and Sofosbuvir+Ribavirin for Pts With Indolent Bcell Lymphoma Associated With HCV Infection Treatment With Sofosbuvir Plus Ledipasvir ± Ribavirin(G1, 3 and 4) and Sofosbuvir+Ribavirin(G2) for Pts With Hepatitis C Virus Associated Indolent B-cell Lymphomas. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02836925	A1 Falsche Population
(245)	NCT02858180	Hepatitis C Virus (HCV) Heart and Lung Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858180	A1 Falsche Population
(246)	NCT02868242	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination in the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Pediatric Participants Undergoing Cancer Chemotherapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02868242	A5 Falscher Studientyp
(247)	NCT02951364	Harvoni in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Korea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951364	A1 Falsche Population
(248)	NCT02964091	Simplifying Hepatitis C Antiviral Therapy in Rwanda for Elsewhere in the Developing World. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964091	A1 Falsche Population
(249)	NCT03061032	Treatment of Hepatitis C Virus Infection With Generic Sofosbuvir/Ledipasvir in Iranian Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061032	A1 Falsche Population
(250)	NCT03063723	Dynamic Changes of Monocytes and NK Cells of CHC Patient Treated by DAAs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03063723	A1 Falsche Population
(251)	NCT03118674	Harvoni Treatment Porphyria Cutanea Tarda. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03118674	A1 Falsche Population
(252)	NCT03126370	Effects of Ledipasvir/Sofosbuvir on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126370	A1 Falsche Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(253)	NCT03169348	The Effect of Direct Antiviral Therapy on Hepatitis c Virus - related Thrombocytopenia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169348	A5 Falscher Studientyp
(254)	NCT03188276	The Relationship Between MDSCs and NK Cells Activity of CHC Patient Treated by DAAs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03188276	A1 Falsche Population
(255)	NTR5729	Ledipasvir and sofosbuvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in patients without cirrhosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5729	A1 Falsche Population
PharmNet.Bund			
(256)	2011-000456-42	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Response Guided Therapy with GS 5885 Alone or in Combination with GS-9451 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(257)	2011-000944-43	A Phase 2 Randomized, Open-Label Study of GS-5885 Administered Concomitantly with GS-9451, Tego buvir and Ribavirin (RBV) to Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(258)	2011-000945-19	A Long Term Follow-up Registry for Subjects Who Achieve a Sustained Virologic Response to Treatment in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(259)	2011-000946-39	A Long Term Follow-up Registry Study of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(260)	2011-002748-28	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tego buvir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tego buvir or RBV in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(261)	2012-003387-43	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(262)	2013-001081-42	Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination - The HepNet Acute HCV IV Study. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(263)	2013-002802-30	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin Administered in Subjects Infected with Chronic HCV who have Advanced Liver Disease or are Post-Liver Transplant. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(264)	2014-001249-26	A Registry for Subjects with Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment with a Sofosbuvir-Based Regimen without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection in Gilead-Sponsored Trials. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(265)	2014-002121-35	A Phase 2, Open Label Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) Tablet for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients with Chronic HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(266)	2014-004812-12	Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) for 6 Weeks in Subjects with Acute Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Chronic Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Co-Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(267)	2015-002087-17	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection (ENDURANCE-1). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(268)	2015-005577-20	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Co-infection (EXPEDITION-2). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-48: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-25
Clinicaltrials.gov	111	110 (Laufende Nr. 1-110)	1
EU-CTR	28	27 (Laufende Nr. 111-137)	1
ICTRP	116	114 (Laufende Nr. 138-251)	2
PharmNet.Bund	13	13 (Laufende Nr. 252-264)	0
Summe	$\Sigma=268$	$\Sigma=264$	$\Sigma=4$

Tabelle 4-49: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01193478	A Multiple Ascending Dose Study of GS 5885 in Previously Untreated Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193478	A 1 Falsche Population
(2)	NCT01260350	Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260350	A 1 Falsche Population
(3)	NCT01353248	GS 5885 Administered Concomitantly With GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) in Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353248	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(4)	NCT01356160	GS-5885 Alone or in Combination With GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01356160	A 1 Falsche Population
(5)	NCT01371578	Oral Antivirals (GS-5885, Tegobuvir, and/or GS-9451) With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371578	A 1 Falsche Population
(6)	NCT01384383	GS-5885, GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a (PEG) and Ribavirin in Treatment-Naïve Subjects With Chronic Genotype 1 Hep C Virus Infection and IL28B CC Genotype. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384383	A 1 Falsche Population
(7)	NCT01434498	GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) in Interferon Ineligible or Intolerant Subjects With Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434498	A 1 Falsche Population
(8)	NCT01435226	GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribovirin in Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 1a Or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435226	A 1 Falsche Population
(9)	NCT01457755	Gilead Sustained Virologic Response (SVR) Registry. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457755	A 1 Falsche Population
(10)	NCT01457768	A Gilead Sequence Registry of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457768	A 1 Falsche Population
(11)	NCT01701401	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination (FDC) With and Without Ribavirin for the Treatment of HCV. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701401	A 1 Falsche Population
(12)	NCT01726517	Safety and Efficacy of LDV/SOF Fixed-Dose Combination (FDC) ± Ribavirin in HCV Genotype 1 Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726517	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(13)	NCT01768286	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768286	A 1 Falsche Population
(14)	NCT01805882	Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805882	A 1 Falsche Population
(15)	NCT01826981	Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection in Participants With Chronic Genotype 1, 2, 3, or 6 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826981	A 1 Falsche Population
(16)	NCT01851330	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-3). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851330	A 1 Falsche Population
(17)	NCT01878799	Study of A Combination Pill With GS-7977 and GS-5885 for Hepatitis C in People With HIV. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01878799	A 1 Falsche Population
(18)	NCT01924949	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Nosocomial Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924949	A 1 Falsche Population
(19)	NCT01938430	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin in Subjects With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938430	A 1 Falsche Population
(20)	NCT01958281	Sofosbuvir Plus Ribavirin, or Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With HCV Infection and Renal Insufficiency. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958281	A 1 Falsche Population
(21)	NCT01965535	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Cirrhotic Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965535	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(22)	NCT01975675	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01975675	A 1 Falsche Population
(23)	NCT01984294	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination With Ribavirin or GS-9669 in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984294	A 1 Falsche Population
(24)	NCT01987453	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01987453	A 1 Falsche Population
(25)	NCT02010255	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination Plus Ribavirin in Participants With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02010255	A 1 Falsche Population
(26)	NCT02021656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021656	A 1 Falsche Population
(27)	NCT02057003	Real-life Security and Efficacy of DAA-based Therapy in HCV/HIV-Coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057003	A 1 Falsche Population
(28)	NCT02073656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 or 4 HCV and HIV-1 Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073656	A 1 Falsche Population
(29)	NCT02081079	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 4 or 5 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081079	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(30)	NCT02120300	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir + Ribavirin for Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Inherited Bleeding Disorders. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120300	A 1 Falsche Population
(31)	NCT02125500	Pilot Study to Assess Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-dose Combination in Treatment Experienced Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - HIV Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125500	A 1 Falsche Population
(32)	NCT02128217	Sofosbuvir-Containing Regimens Without Interferon For Treatment of Acute Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128217	A 1 Falsche Population
(33)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202980	A 1 Falsche Population
(34)	NCT02219685	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination on Cerebral Metabolism and Neurocognition in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219685	A 1 Falsche Population
(35)	NCT02226549	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Vedoprevir With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226549	A 1 Falsche Population
(36)	NCT02251717	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251717	A 1 Falsche Population
(37)	NCT02301936	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 or 24 Weeks in Genotype 1 or 4 HCV Infected Adults With Sickle Cell Disease. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301936	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(38)	NCT02309918	HepNet Acute HCV IV - LDV/SOF FDC in Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02309918	A 1 Falsche Population
(39)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333292	A 1 Falsche Population
(40)	NCT02339038	Study to Assess Community-based Treatment of Chronic Hepatitis C Monoinfection and Coinfection With HIV in the District of Columbia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339038	A 1 Falsche Population
(41)	NCT02347345	Immunologic Effects of HCV Therapy With HARVONI in HCV Genotype 1 Chronically Mono-infected Active and Former IDUs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347345	A 1 Falsche Population
(42)	NCT02350569	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination Administered in Patients Infected With Chronic Genotype 1 or 4 HCV for Use in the Peri-Operative Liver Transplantation Setting. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02350569	A 1 Falsche Population
(43)	NCT02356562	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Sofosbuvir and RBV in DAA Treatment-experienced Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356562	A 1 Falsche Population
(44)	NCT02363517	The TAP Study: Treating People Who Inject Drugs in Community-Based Settings Using a Social Network Approach. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02363517	A 1 Falsche Population
(45)	NCT02402218	CHAMPS Study: Chronic Hepatitis C Management to Improve Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402218	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(46)	NCT02405013	Feasibility, Tolerance and Efficacy of Interferon-free, Antiviral Treatment With Sofosbuvir + Ribavirin for the Treatment of Genotype 2 and Sofosbuvir/Ledipasvir for the Treatment of Genotype 1 and 4 Hepatitis C Virus-infected Patients in West and Central Africa. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405013	A1 Falsche Population
(47)	NCT02413593	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination Tablet With Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-naïve Adults With Chronic HCV Genotype 3 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413593	A1 Falsche Population
(48)	NCT02421211	A Study to Investigate the Pharmacokinetic Interactions Between Simeprevir and Ledipasvir in a Treatment Regimen Consisting of Simeprevir, Sofosbuvir, and Ledipasvir in Treatment-naïve Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421211	A1 Falsche Population
(49)	NCT02457611	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) for 6 Weeks in Adults With Acute Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Chronic Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457611	A1 Falsche Population
(50)	NCT02469012	Neurocognitive Performance and Emotional State in HCV Patients With IFN-free Antiviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469012	A1 Falsche Population
(51)	NCT02470858	Triple DAAs Regimen in Treating Non-cirrhotic HCV GT1b Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02470858	A1 Falsche Population
(52)	NCT02472886	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472886	A1 Falsche Population
(53)	NCT02478229	Early Treatment With Sofosbuvir (SOF) and Ledipasvir (LDV) to Prevent HCV Recurrence After Liver Transplantation (OLT). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478229	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(54)	NCT02480166	Comparative Efficacy of Fixed-dose Combination Sofosbuvir + Ledipasvir, 8 vs. 12 Weeks in Chronic Hepatitis C Genotype 6. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480166	A1 Falsche Population
(55)	NCT02480387	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV and HIV-1 Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480387	A1 Falsche Population
(56)	NCT02482077	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT2 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02482077	A1 Falsche Population
(57)	NCT02487030	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination, With or Without Ribavirin, in Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487030	A1 Falsche Population
(58)	NCT02503735	Effect of Harvoni on Proteinuria and Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in Hepatitis C (HCV) Associated Chronic Kidney Disease (CKD). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503735	A1 Falsche Population
(59)	NCT02510300	A Registry for Adolescent and Pediatric Participants Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02510300	A7 Falscher Publikationstyp
(60)	NCT02533934	Sofosbuvir and Ledipasvir in HIV/HCV Coinfected Pre or Post Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533934	A1 Falsche Population
(61)	NCT02555943	DAAs Treatment for Chronic HCV/HBV Co-infection Patients (DASCO). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555943	A1 Falsche Population
(62)	NCT02573376	Antiviral Pharmacology and Adherence in Drug Users. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02573376	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(63)	NCT02576314	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT3 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576314	A1 Falsche Population
(64)	NCT02583685	Switching Regimen in Treating Cirrhotic HCV GT1b Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583685	A1 Falsche Population
(65)	NCT02588287	Effects of Sofosbuvir/Ledipasvir Treatment on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588287	A1 Falsche Population
(66)	NCT02591277	Use-Results Surveillance Study of Harvoni® in Japanese Patients With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591277	A1 Falsche Population
(67)	NCT02597166	Effects of Harvoni in Patients With Decompensated Cirrhosis Due to Hepatitis C Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597166	A1 Falsche Population
(68)	NCT02600351	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in HCV Infected Participants Who Have Failed Prior Treatment With Sofosbuvir-based Therapies. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600351	A1 Falsche Population
(69)	NCT02601573	Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic HCV GT3 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601573	A1 Falsche Population
(70)	NCT02605304	12 Weeks of Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) With Weight-based Ribavirin vs. 24 Weeks of LDV/SOF. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605304	A1 Falsche Population
(71)	NCT02609893	Pilot Treatment as Prevention for HCV Among Persons Who Actively Inject Drugs. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609893	A1 Falsche Population
(72)	NCT02613403	Efficacy and Safety of MK-3682B (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408) Fixed Dose Combination in Chronic HCV Participants Failing Prior Antiviral Treatment (MK-3682-021). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613403	A1 Falsche Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(73)	NCT02613871	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV and HBV Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613871	A1 Falsche Population
(74)	NCT02628717	Interferon/Ribavirin-Free Sofosbuvir Based Treatment (AURIC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628717	A1 Falsche Population
(75)	NCT02631772	LIVE-C-Free: Early and Late Treatment of Hepatitis C With Sofosbuvir/Ledipasvir in Liver Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631772	A1 Falsche Population
(76)	NCT02638233	Therapy With Ledipasvir/Sofosbuvir in Patients With Genotype 1 HCV Infection Receiving Opiate Substitution Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638233	A1 Falsche Population
(77)	NCT02650024	Impact of Hepatitis C Virus Therapy on Central Nervous System Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650024	A1 Falsche Population
(78)	NCT02657694	Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657694	A1 Falsche Population
(79)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660905	A1 Falsche Population
(80)	NCT02683005	Study of Hepatitis C Treatment During Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02683005	A1 Falsche Population
(81)	NCT02691728	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 and 4 HCV Infection With Autoimmune Disease. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02691728	A1 Falsche Population
(82)	NCT02705534	Sofosbuvir, Ledipasvir, Ribavirin for Hepatitis C Cirrhotics, Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02705534	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(83)	NCT02707601	Efficacy, Safety, and Tolerability of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Treatment for HIV/HCV Co-infected Participants Who Switch to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) or Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (F/R/TAF) Prior to LDV/SOF HCV Treatment. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707601	A 1 Falsche Population
(84)	NCT02717949	Oral Hepatitis C Treatment for Indolent Lymphoma (OPTImaL) Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717949	A 1 Falsche Population
(85)	NCT02738333	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738333	A 1 Falsche Population
(86)	NCT02740556	Evaluation of HepCure Toolkit to Improve Harvoni Adherence. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740556	A 1 Falsche Population
(87)	NCT02758509	Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758509	A 1 Falsche Population
(88)	NCT02759861	Determine the Efficacy and Safety of Harvoni in Genotype 1 Chronic Hepatitis c Infected People Who Are Alcoholics. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759861	A 1 Falsche Population
(89)	NCT02760355	Extrahepatic Insulin Resistance in Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760355	A 1 Falsche Population
(90)	NCT02768961	Program of Screening, Prevention and Elimination of Hepatitis C in Penitentiary Institutions in Cantabria (JAILFREE-C). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768961	A 1 Falsche Population
(91)	NCT02771405	Impact of Interferon Free Regimens in Patients With Chronic HCV and Successfully Treated HCC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771405	A 1 Falsche Population
(92)	NCT02786537	Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786537	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(93)	NCT02825212	Efficacy of All-Oral Anti-Viral Therapy for Symptomatic Hepatitis C Virus Infection-Related Cryoglobulinemia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825212	A1 Falsche Population
(94)	NCT02836925	Sofosbuvir+Ledipasvir ±Ribavirin and Sofosbuvir+Ribavirin for Pts With Indolent Bcell Lymphoma As associated With HCV Infection Treatment With Sofosbuvir Plus Ledipasvir ± Ribavirin (G1, 3 and 4) and Sofosbuvir+Ribavirin (G2) for Pts With Hepatitis C Virus Associated Indolent B-cell Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836925	A1 Falsche Population
(95)	NCT02858180	Hepatitis C Virus (HCV) Heart and Lung Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858180	A1 Falsche Population
(96)	NCT02868242	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination in the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Pediatric Participants Undergoing Cancer Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868242	A7 Falscher Publikationstyp
(97)	NCT02951364	Harvoni in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Korea. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951364	A1 Falsche Population
(98)	NCT02959359	DAA in the Risk of Recurrence After Curative Treatment of HCC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959359	A1 Falsche Population
(99)	NCT02964091	Simplifying Hepatitis C Antiviral Therapy in Rwanda for Elsewhere in the Developing World. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964091	A1 Falsche Population
(100)	NCT03032666	Sofosbuvir/Ledipasvir for Hepatitis C Genotype 1-6 in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia: An Open Label Trial. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032666	A1 Falsche Population
(101)	NCT03036839	Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With Chronic HCV Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036839	A1 Falsche Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(102)	NCT03061032	Treatment of Hepatitis C Virus Infection With Generic Sofosbuvir/Ledipasvir in Iranian Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061032	A1 Falsche Population
(103)	NCT03063723	Dynamic Changes of Monocytes and NK Cells of CHC Patient Treated by DAAs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03063723	A1 Falsche Population
(104)	NCT03118674	Harvoni Treatment Porphyria Cutanea Tarda. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118674	A1 Falsche Population
(105)	NCT03126370	Effects of Ledipasvir/Sofosbuvir on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126370	A1 Falsche Population
(106)	NCT03133065	Early Treatment of Recurrent HCV- Infection Post Liver Transplantation in the Era of DAAs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133065	A1 Falsche Population
(107)	NCT03149289	Hepatitis C Virus Infection in Patients With Hemoglobinopathies. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149289	A1 Falsche Population
(108)	NCT03164902	Digimeds to Optimize Adherence in Patients With Hepatitis C and Increased Risk for Nonadherence. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164902	A1 Falsche Population
(109)	NCT03169348	The Effect of Direct Antiviral Therapy on Hepatitis c Virus-related Thrombocytopenia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169348	A7 Falscher Publikationstyp
(110)	NCT03188276	The Relationship Between MDSCs and NK Cells Activity of CHC Patient Treated by DAAs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188276	A1 Falsche Population
EU-CTR			
(111)	2011-000456-42	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Response Guided Therapy with GS 5885 Alone or in Combination with GS-9451 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(112)	2011-000944-43	A Phase 2 Randomized, Open-Label Study of GS-5885 Administered Concomitantly with GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) to Treatment-Naive Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43	A 1 Falsche Population
(113)	2011-000945-19	A Long Term Follow-up Registry for Subjects Who Achieve a Sustained Virologic Response to Treatment in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A 1 Falsche Population
(114)	2011-000946-39	A Long Term Follow-up Registry Study of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A 1 Falsche Population
(115)	2011-002748-28	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tegobuvir or RBV in Treatment-Experienced Subject.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	A 1 Falsche Population
(116)	2012-003387-43	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43	A 1 Falsche Population
(117)	2013-001081-42	Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination - The HepNet Acute HCVIV Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001081-42	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(118)	2013-002607-33	Pilot study to assess efficacy and safety of Sofosbuvir/Ledipasvir (GS-5885) fixed-dose combination with Ribavirin in NS3/4A protease inhibitor-experienced subjects with HCV genotype 1 infection an.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002607-33	A1 Falsche Population
(119)	2013-002802-30	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin Administered in Subjects Infected with Chronic HCV who ha.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002802-30	A1 Falsche Population
(120)	2014-001245-24	An open-Label, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination ± ribavirin for 12 or 24 weeks in chronic genotype 1 HCV infected subjects who p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001245-24	A1 Falsche Population
(121)	2014-001249-26	A Registry for Subjects with Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment with a Sofosbuvir-Based Regimen without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection in Gilead-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001249-26	A1 Falsche Population
(122)	2014-002121-35	A Phase 2, Open Label Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) Tablet for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients with Chroni.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002121-35	A1 Falsche Population
(123)	2014-004674-42	A Long Term Follow-up Registry for Adolescent and Pediatric Subjects Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004674-42	A7 Falscher Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(124)	2014-004812-12	Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) for 6 Weeks in Subjects with Acute Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and C.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004812-12	A 1 Falsche Population
(125)	2014-005589-31	4 Week treatment for Injecting Drug Users with chronic hepatitis C A phase 4, post marketing randomized clinical open label trial comparing 4 weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir (co-formulated) and Ri.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005589-31	A 1 Falsche Population
(126)	2015-000459-25	A Phase 2, 2-panel, Open-label, Randomized Study to Investigate the Pharmacokinetic Interactions Between Simeprevir and Ledipasvir in a Treatment Regimen Consisting of Simeprevir, Sofosbuvir, and L.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000459-25	A 1 Falsche Population
(127)	2015-000690-13	A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults with Chronic HCV Infection.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000690-13	A 1 Falsche Population
(128)	2015-001483-19	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408 Fixed Dose Combination (FDC)) in Subjects with.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001483-19	A 1 Falsche Population
(129)	2015-001956-31	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001956-31	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(130)	2015-002087-17	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection (ENDURANCE-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002087-17	A1 Falsche Population
(131)	2015-003570-32	A Phase I Relative Bioavailability and Food Effect Study of a Pediatric Granules Formulation of Ledipasvir/Sofosbuvir in Healthy Adult Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003570-32	A1 Falsche Population
(132)	2015-005004-28	Stratified Treatment OPTimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005004-28	A1 Falsche Population
(133)	2015-005577-20	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005577-20	A1 Falsche Population
(134)	2015-005616-14	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-493/ABT-530 in Adult Post-Liver or Post-Renal Transplant Recipients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005616-14	A1 Falsche Population
(135)	2016-000318-31	Ledipasvir and sofosbuvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in patients without cirrhosis. HepNed-001 study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000318-31	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(136)	2016-003489-25	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir in Subjects with Genotype 1, 4, 5 and 6 Chronic HCV Infection Who are on Dialysis for End Stage... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003489-25	A1 Falsche Population
(137)	2016-005081-60	MULTICENTER CLINICAL TRIAL TO DETERMINE THE INFLUENCE OF TREATMENT WITH DIRECT ANTIVIRAL AGENTS IN THE GLOMERULAR AND TUBULAR FUNCTION OF PATIENTS WITH CHRONIC HCV HEPATITIS. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005081-60	A1 Falsche Population
ICTRP			
(138)	ChiCTR-OPC-16008158	Safety and efficacy of sofosbuvir plus ledipasvir for Chinese hepatitis C patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16008158	A1 Falsche Population
(139)	EUCTR2011-000456-42-GB	A study to evaluate how different combinations of antiviral agents, when given with standard medicines, affect the treatment outcome of patients infected with the Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000456-42-GB	A1 Falsche Population
(140)	EUCTR2011-000944-43-DE	A study to evaluate the effects of the combination of 4 oral antiviral agents for the treatment of patients infected with the Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000944-43-DE	A1 Falsche Population
(141)	EUCTR2011-000945-19-DE	A long-term study to follow patients infected with chronic Hepatitis C who achieved a cure following treatment in a Gilead clinical trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000945-19-DE	A1 Falsche Population
(142)	EUCTR2011-000946-39-DE	A long-term study to follow patients infected with chronic Hepatitis C who did not achieve a cure following treatment in a Gilead clinical trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000946-39-DE	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(143)	EUCTR2011-002748-28-DE	A study with four oral anti-Hepatitis drugs in patients with Hepatitis C who have already had at least one round of treatment. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002748-28-DE	A1 Falsche Population
(144)	EUCTR2013-001081-42-DE	Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001081-42-DE	A1 Falsche Population
(145)	EUCTR2013-002607-33-FR	Study to assess efficacy and safety of Sofosbuvir/Ledipasvir (GS-5885) fixed-dose combination with Ribavirin in treatment experienced subjects with HCV genotype 1 infection and HIV co-infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002607-33-FR	A1 Falsche Population
(146)	EUCTR2013-002802-30-BE	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of new investigational drugs in hepatitis C virus infected patients with advanced liver disease or require treatment after liver transplantation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002802-30-BE	A1 Falsche Population
(147)	EUCTR2014-002121-35-DE	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of new investigational drugs in hepatitis C virus infected patients with advanced liver disease or require treatment after kidney transplantation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002121-35-DE	A1 Falsche Population
(148)	EUCTR2014-004812-12-DE	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of an approved drug combination in different type of patient, namely patients acutely infected with Hepatitis C virus who are also chronically infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004812-12-DE	A1 Falsche Population
(149)	EUCTR2014-005589-31-DK	4 Week treatment for Injecting Drug Users with chronic hepatitis C. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005589-31-DK	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(150)	EUCTR2015-000459-25-BE	A Study to Research what the body does with the study drug after treatment with Simeprevir, Sofosbuvir and Ledipasvir in patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection who have not yet started anti-viral treatment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000459-25-BE	A1 Falsche Population
(151)	EUCTR2015-000690-13-EE	A study to assess the safety and efficacy of ledipas vir/sofosbuvir in adults with chronic HCV infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000690-13-EE	A1 Falsche Population
(152)	EUCTR2015-001956-31-DK	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001956-31-DK	A1 Falsche Population
(153)	EUCTR2015-003570-32-Outside-EU/EEA	Bioavailability and food effects of the paediatric formulation of LDV/SOF in adult subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003570-32-Outside-EU/EEA	A1 Falsche Population
(154)	EUCTR2015-005004-28-GB	Stratified Treatment OPTimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005004-28-GB	A1 Falsche Population
(155)	EUCTR2016-000318-31-NL	Ledipas vir and sofosbuvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in patients without cirrhosis. HepNed-001 study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000318-31-NL	A1 Falsche Population
(156)	EUCTR2016-003489-25-BE	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Ledipasvir/Sofosbuvir for Subjects with hepatitis C who are on dialysis for kidney disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003489-25-BE	A1 Falsche Population
(157)	EUCTR2016-005081-60-ES	NFLUENCE OF TREATMENT WITH DIRECT ANTIVIRAL AGENTS IN THE GLOMERULAR AND TUBULAR FUNCTION OF PATIENTS WITH CHRONIC HCV HEPATITIS. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005081-60-ES	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(158)	IRCT2016050717413N15	Effect of Combination Therapy with Ledipasvir and Sofosbuvir (Hepasbuvir Plus) for Treatment of Patients with Hepatitis C Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016050717413N15	A1 Falsche Population
(159)	IRCT2017020210417N6	The effect of generic drugs in treatment of chronic hepatitis C patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017020210417N6	A1 Falsche Population
(160)	JPRN-UMIN000018854	efficacy of interferon-beta preceding sofosbuvir and ledipasvir combination therapy in genotype 1b HCV infected patients who failed to daclatasvir and asunaprevir therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018854	A7 Falscher Publikationstyp
(161)	JPRN-UMIN000019468	Evaluation of the efficacy of sofosbuvir and ledipasvir for Japanese hepatitis C patients: a prospective study in real-life settings. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019468	A1 Falsche Population
(162)	JPRN-UMIN000019801	Identification of Biomarkers for Prediction of Hepatocellular Carcinoma after Elimination of Hepatitis C Virus by Antiviral Medicine, Harvoni. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019801	A1 Falsche Population
(163)	JPRN-UMIN000021011	Analysis of iron metabolism during Ledipasvir/Sofosbuvir treatment in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021011	A1 Falsche Population
(164)	JPRN-UMIN000021790	Efficacy and safety on effects of ribavirin with sofosbuvir and ledipasvir combination therapy for patients who failed to daclatasvir and asunaprevir combination therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021790	A1 Falsche Population
(165)	JPRN-UMIN000021969	Efficacy and safe of Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin in Patients who failed Daclatasvir/Asunaprevir with chronic hepatitis C-multicenter,pilot study-. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021969	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(166)	JPRN-UMIN000022418	Efficacy and safety of ledipas vir/sofosubuvir/ribavirin combination therapy for failures to dactulasvir/asunaprevir combination therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022418	A 1 Falsche Population
(167)	JPRN-UMIN000022566	To calculate efficacy and safety of LDV/SOF to HCV genotype 2, Phase 3b randomised non-blinded multiceter trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022566	A 1 Falsche Population
(168)	JPRN-UMIN000022567	To calculate the efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 for HCV in Japan, Randmised non-blinded multicenter trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022567	A 1 Falsche Population
(169)	JPRN-UMIN000027371	Research for evaluation of efficacy and safety of DAA therapy in HIV/HCV co-infected patients disorders. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027371	A 1 Falsche Population
(170)	NCT01193478	A Multiple Ascending Dose Study of GS 5885 in Previously Untreated Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01193478	A 1 Falsche Population
(171)	NCT01260350	Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01260350	A 1 Falsche Population
(172)	NCT01353248	GS 5885 Administered Concomitantly With GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) in Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01353248	A 1 Falsche Population
(173)	NCT01356160	GS-5885 Alone or in Combination With GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01356160	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(174)	NCT01371578	Oral Antivirals (GS-5885, Tegobuvir, and/or GS-9451) With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01371578	A 1 Falsche Population
(175)	NCT01384383	GS-5885, GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a (PEG) and Ribavirin in Treatment-Naïve Subjects With Chronic Genotype 1 Hep C Virus Infection and IL28B CC Genotype. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01384383	A 1 Falsche Population
(176)	NCT01434498	GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) in Interferon Ineligible or Intolerant Subjects With Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01434498	A 1 Falsche Population
(177)	NCT01435226	GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 1a Or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01435226	A 1 Falsche Population
(178)	NCT01701401	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination (FDC) With and Without Ribavirin for the Treatment of HCV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701401	A 1 Falsche Population
(179)	NCT01726517	Safety and Efficacy of LDV/SOF Fixed-Dose Combination (FDC) ± Ribavirin in HCV Genotype 1 Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01726517	A 1 Falsche Population
(180)	NCT01768286	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01768286	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(181)	NCT01805882	Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01805882	A 1 Falsche Population
(182)	NCT01826981	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection in Subjects With Chronic Genotype 1, 2, 3, or 6 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01826981	A 1 Falsche Population
(183)	NCT01851330	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-3). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01851330	A 1 Falsche Population
(184)	NCT01924949	An Open-Label Study of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Subjects With Nosocomial Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01924949	A 1 Falsche Population
(185)	NCT01938430	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin in Subjects With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01938430	A 1 Falsche Population
(186)	NCT01958281	Sofosbuvir Plus Ribavirin, or Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With HCV Infection and Renal Insufficiency. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01958281	A 1 Falsche Population
(187)	NCT01965535	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Cirrhotic Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01965535	A 1 Falsche Population
(188)	NCT01975675	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01975675	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(189)	NCT01984294	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination With Ribavirin or GS-9669 in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984294	A 1 Falsche Population
(190)	NCT01987453	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01987453	A 1 Falsche Population
(191)	NCT02021656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02021656	A 1 Falsche Population
(192)	NCT02073656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 or 4 HCV and HIV-1 Co-infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073656	A 1 Falsche Population
(193)	NCT02081079	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 4 or 5 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02081079	A 1 Falsche Population
(194)	NCT02120300	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir + Ribavirin for Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Inherited Bleeding Disorders. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02120300	A 1 Falsche Population
(195)	NCT02125500	Pilot Study to Assess Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-dose Combination in Treatment Experienced Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - HIV Co-infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125500	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(196)	NCT02128217	Sofosbuvir-Containing Regimens Without Interferon For Treatment of Acute Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02128217	A 1 Falsche Population
(197)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202980	A 1 Falsche Population
(198)	NCT02219685	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination on Cerebral Metabolism and Neurocognition in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219685	A 1 Falsche Population
(199)	NCT02226549	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Vedoprevir With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection and Cirrhosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226549	A 1 Falsche Population
(200)	NCT02292706	A Registry for Participants With Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment With a Sofosbuvir-Based Regimen Without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292706	A 1 Falsche Population
(201)	NCT02301936	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 or 24 Weeks in Genotype 1 or 4 HCV Infected Adults With Sickle Cell Disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02301936	A 1 Falsche Population
(202)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02333292	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(203)	NCT02339038	Study to Assess Community-based Treatment of Chronic Hepatitis C Monoinfection and Coinfection With HIV in the District of Columbia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339038	A1 Falsche Population
(204)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252	A1 Falsche Population
(205)	NCT02347345	Immunologic Effects of HCV Therapy With HARVONI in HCV Genotype 1 Chronically Mono-infected Active and Former IDUs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347345	A1 Falsche Population
(206)	NCT02350569	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination Administered in Patients Infected With Chronic Genotype 1 or 4 HCV for Use in the Peri-Operative Liver Transplantation Setting. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02350569	A1 Falsche Population
(207)	NCT02405013	Feasibility, Tolerance and Efficacy of Interferon-free, Antiviral Treatment With Sofosbuvir + Ribavirin for the Treatment of Genotype 2 and Sofosbuvir/Ledipasvir for the Treatment of Genotype 1 and 4 Hepatitis C Virus-infected Patients in West and Central Africa. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02405013	A1 Falsche Population
(208)	NCT02413593	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination Tablet With Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-naïve Adults With Chronic HCV Genotype 3 Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02413593	A1 Falsche Population
(209)	NCT02470858	Triple DAAs Regimen in Treating Non-cirrhotic HCV GT1b Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02470858	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(210)	NCT02478229	Early Treatment With Sofosbuvir (SOF) and Ledipasvir (LDV) to Prevent HCV Recurrence After Liver Transplantation (OLT). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02478229	A1 Falsche Population
(211)	NCT02480387	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV and HIV-1 Co-infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02480387	A1 Falsche Population
(212)	NCT02482077	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT2 Infected Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02482077	A1 Falsche Population
(213)	NCT02487030	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination, With or Without Ribavirin, in Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02487030	A1 Falsche Population
(214)	NCT02503735	Effect of Harvoni on Proteinuria and Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in Hepatitis C (HCV) Associated Chronic Kidney Disease (CKD). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02503735	A1 Falsche Population
(215)	NCT02510300	A Registry for Adolescent and Pediatric Participants Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02510300	A7 Falscher Publikationstyp
(216)	NCT02533934	Sofosbuvir and Ledipasvir in HIV/HCV Coinfected Pre or Post Liver Transplant. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02533934	A1 Falsche Population
(217)	NCT02555943	DAAs Treatment for Chronic HCV/HBV Co-infection Patients (DASCO). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555943	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(218)	NCT02576314	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT3 Infected Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576314	A 1 Falsche Population
(219)	NCT02583685	Switching Regimen in Treating Cirrhotic HCV GT1b Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02583685	A 1 Falsche Population
(220)	NCT02591277	Use-Results Surveillance Study of Harvoni® in Japanese Patients With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591277	A 1 Falsche Population
(221)	NCT02597166	Effects of Harvoni in Patients With Decompensated Cirrhosis Due to Hepatitis C Genotype 1 Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597166	A 1 Falsche Population
(222)	NCT02600351	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in HCV Infected Participants Who Have Failed Prior Treatment With Sofosbuvir-based Therapies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600351	A 1 Falsche Population
(223)	NCT02605304	12 Weeks of Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) With Weight-based Ribavirin vs. 24 Weeks of LDV/SOF. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605304	A 1 Falsche Population
(224)	NCT02613871	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV and HBV Coinfection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02613871	A 1 Falsche Population
(225)	NCT02631772	LIVE-C-Free: Early and Late Treatment of Hepatitis C With Sofosbuvir/Ledipasvir in Liver Transplant Recipients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631772	A 1 Falsche Population
(226)	NCT02638233	Therapy With Ledipasvir/Sofosbuvir in Patients With Genotype 1 HCV Infection Receiving Opiate Substitution Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638233	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(227)	NCT02650024	Impact of Hepatitis C Virus Therapy on Central Nervous System Outcomes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02650024	A 1 Falsche Population
(228)	NCT02657694	Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657694	A 1 Falsche Population
(229)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02660905	A 1 Falsche Population
(230)	NCT02683005	Study of Hepatitis C Treatment During Pregnancy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02683005	A 1 Falsche Population
(231)	NCT02691728	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 and 4 HCV Infection With Autoimmune Disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02691728	A 1 Falsche Population
(232)	NCT02705534	Sofosbuvir, Ledipasvir, Ribavirin for Hepatitis C Cirrhotics, Genotype 1. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02705534	A 1 Falsche Population
(233)	NCT02738333	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738333	A 1 Falsche Population
(234)	NCT02758509	Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758509	A 1 Falsche Population
(235)	NCT02759861	Determine the Efficacy and Safety of Harvoni in Genotype 1 Chronic Hepatitis c Infected People Who Are Alcoholics. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759861	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(236)	NCT02768961	Program of Screening, Prevention and Elimination of Hepatitis C in Penitentiary Institutions in Cantabria (JAILFREE-C). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02768961	A1 Falsche Population
(237)	NCT02771405	Impact of Interferon Free Regimens in Patients With Chronic HCV and Successfully Treated HCC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771405	A1 Falsche Population
(238)	NCT02786537	Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02786537	A1 Falsche Population
(239)	NCT02825212	Efficacy of All-Oral Anti-Viral Therapy for Symptomatic Hepatitis C Virus Infection-Related Cryoglobulinemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02825212	A1 Falsche Population
(240)	NCT02836925	Sofosbuvir+Ledipasvir±Ribavirin and Sofosbuvir+Ribavirin for Pts With Indolent Bcell Lymphoma Associated With HCV Infection Treatment With Sofosbuvir Plus Ledipasvir±Ribavirin(G1, 3 and 4) and Sofosbuvir+Ribavirin(G2) for Pts With Hepatitis C Virus Associated Indolent B-cell Lymphomas. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02836925	A1 Falsche Population
(241)	NCT02858180	Hepatitis C Virus (HCV) Heart and Lung Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858180	A1 Falsche Population
(242)	NCT02868242	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination in the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Pediatric Participants Undergoing Cancer Chemotherapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02868242	A7 Falscher Publikationstyp
(243)	NCT02951364	Harvoni in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Korea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951364	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(244)	NCT02964091	Simplifying Hepatitis C Antiviral Therapy in Rwanda for Elsewhere in the Developing World. ICTRP. 2016. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964091	A 1 Falsche Population
(245)	NCT03061032	Treatment of Hepatitis C Virus Infection With Generic Sofosbuvir/Ledipasvir in Iranian Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061032	A 1 Falsche Population
(246)	NCT03063723	Dynamic Changes of Monocytes and NK Cells of CHC Patient Treated by DAAs. ICTRP. 2017. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03063723	A 1 Falsche Population
(247)	NCT03118674	Harvoni Treatment Porphyria Cutanea Tarda. ICTRP. 2017. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03118674	A 1 Falsche Population
(248)	NCT03126370	Effects of Ledipasvir/Sofosbuvir on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF). ICTRP. 2017. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126370	A 1 Falsche Population
(249)	NCT03169348	The Effect of Direct Antiviral Therapy on Hepatitis c Virus-related Thrombocytopenia. ICTRP. 2017. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169348	A 7 Falscher Publikationstyp
(250)	NCT03188276	The Relationship Between MDSCs and NK Cells Activity of CHC Patient Treated by DAAs. ICTRP. 2017. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03188276	A 1 Falsche Population
(251)	NTR5729	Ledipasvir and sofosbuvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in patients without cirrhosis. ICTRP. 2017. [Zugriffs datum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5729	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund			
(252)	2011-000456-42	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Response Guided Therapy with GS 5885 Alone or in Combination with GS-9451 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A 1 Falsche Population
(253)	2011-000944-43	A Phase 2 Randomized, Open-Label Study of GS-5885 Administered Concomitantly with GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) to Treatment-Naive Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A 1 Falsche Population
(254)	2011-000945-19	A Long Term Follow-up Registry for Subjects Who Achieve a Sustained Virologic Response to Treatment in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A 1 Falsche Population
(255)	2011-000946-39	A Long Term Follow-up Registry Study of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A 1 Falsche Population
(256)	2011-002748-28	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tegobuvir or RBV in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A 1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(257)	2012-003387-43	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(258)	2013-001081-42	Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination - The HepNet Acute HCVIV Study. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(259)	2013-002802-30	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin Administered in Subjects Infected with Chronic HCV who have Advanced Liver Disease or are Post-Liver Transplant. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(260)	2014-001249-26	A Registry for Subjects with Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment with a Sofosbuvir-Based Regimen without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection in Gilead-Sponsored Trials. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(261)	2014-002121-35	A Phase 2, Open Label Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) Tablet for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients with Chronic HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(262)	2014-004812-12	Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) for 6 Weeks in Subjects with Acute Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Chronic Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Co-Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(263)	2015-002087-17	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection (ENDURANCE-1). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(264)	2015-005577-20	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Co-infection (EXPEDITION-2). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-50 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-50 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-50 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G337-1116 (Gruppe 1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit der Behandlung mit der Fixkombination LDV/SOF+RBV bei Kindern und Jugendlichen mit HCV-Infektion vom GT 1, 3, 4, 5 oder 6 als Anteil an Patienten mit SVR12 Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit <p>Hypothesen:</p> <p>Im Rahmen der Studie G337-1116 werden keine formalen Hypothesentests durchgeführt. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt SVR12 werden Punktschätzer sowie 95%-KI angegeben.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Nicht-randomisiert, offen, international, multizentrisch, Phase II
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Relevante Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Erweiterung der Studie um einen Behandlungsarm mit 24-wöchiger Behandlung mit LDV/SOF für Patienten mit kompensierter Zirrhose Erweiterung der Studie um einen Behandlungsarm mit 24-wöchiger Behandlung mit LDV/SOF+RBV für Patienten mit HCV-Infektion von GT 3
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Elternteil oder gesetzlicher Vertreter vor jeglicher Screening-Untersuchung in der Lage, die Einwilligungserklärung zu unterzeichnen und willens den Erfordernissen der Studie zu entsprechen. Wenn möglich, Einwilligung des Patienten. Bei Einschluss in die Studie 12 bis <18 Jahre Teilnahme an PK-Phase (PK-Lead-in): Patienten in Kohorte 1 müssen ein Körpergewicht ≥ 45 kg aufweisen. Teilnahme an PK-Phase (PK-Lead-in): Patienten müssen therapienaiv sein; keine vorhergegangene Therapie mit IFN, mit RBV oder mit einem anderen zugelassenen oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>experimentellen HCV-spezifischen DAA</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Therapieerfahrene Patienten: Therapieversagen nach Therapie mit IFN mit oder ohne RBV, die spätestens 8 Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen wurde 6. Chronische Infektion mit HCV dokumentiert durch <ul style="list-style-type: none"> • einen positiven Test auf HCV-Antikörper, positive HCV-RNA oder positive HCV-Genotypisierung innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Visite • eine Leberbiopsie vor der ersten Visite, die auf Evidenz einer HCV-Infektion hindeutet. 7. Vorliegen einer HCV-Infektion vom GT 1, 3, 4, 5 oder 6 (Vereinigtes Königreich) oder GT 1, 4, 5 oder 6 (andere Länder) beim Screening 8. HCV-RNA ≥ 1.000 I.E./mL beim Screening 9. Adäquate hämatologische Funktion (absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.500/\text{mm}^3$; Hämoglobin ≥ 11 g/dL bzw. bei männlich Patienten mit HCV-Infektion vom GT 3 ≥ 12 g/dL) 10. Negativer Schwangerschaftstest (bei weiblichen Patientinnen im gebärfähigen Alter) 11. Patienten müssen in der Lage sein, die schriftliche Einverständniserklärung zu unterzeichnen, sofern sie lesen und schreiben können (bestimmt entsprechend IRB/IEC/lokalen Vorschriften und dem Ermessen des Prüfarztes) <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwangere oder stillende Patientinnen 2. Sexuell aktive, zeugungs- bzw. gebärfähige Patienten bzw. Patientinnen, die keine effektive Empfängnisverhütung während des Studienzeitraums verwenden wollen 3. Therapienaive Patienten mit einer HCV-Infektion vom GT 3 zum Zeitpunkt des Screenings 4. Dekompensation der Leber (Laborwerte INR $> 1,5 \times \text{ULN}$, Thrombozyten $< 50.000/\text{mm}^3$, Albumin $< 3,5$ g/dL oder vorhergegangene klinische Dekompensation, z. B. Aszites, Ikterus, Enzephalopathie, Blutung von Varizen) 5. Andere chronische Lebererkrankung 6. α-Fetoprotein > 50 ng/mL 7. Serumkreatinin $> 1,5$ mg/dL 8. eGFR < 90 mL/min/1,73 m² (berechnet mit der Schwartz-Formel) 9. Erwiesenes hepatozelluläres Karzinom oder andere maligne Erkrankung (außer einigen Hautkrebsarten) 10. Koinfektion mit HAV, HBV, HIV 11. Klinisch signifikante kardiovaskuläre, neurologische oder pulmonale Erkrankung 12. Anzeichen einer klinisch signifikanten gastrointestinalen Malabsorption, die zu schlechter Aufnahme des Wirkstoffs der Studienmedikation führen könnte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		13. Vorhergegangene Organ- oder Knochenmarkstransplantation 14. Chronische tägliche nicht-steroidale anti-inflammatorische Behandlung 15. Systemische Kortikosteroidgabe >2 Wochen (pulmonale/nasale Gabe erlaubt) 16. Anwendung von Prüfmedikationen innerhalb der letzten 28 Tage (außer bei ausdrücklicher Zustimmung des Sponsors) 17. Klinisch relevanter Alkohol- oder Drogengebrauch innerhalb von 12 Monaten vor Screening 18. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation, deren Metaboliten oder anderen Inhaltsstoffen der Formulierung 19. Jede andere Erkrankung oder Vortherapie, die nach Ansicht des Prüfarztes den Patienten für die Studie ungeeignet oder zum Befolgen des Therapieschemas unfähig macht 20. Verwendung verbotener Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Hämatologische Stimulantien (z. B. GCSF) • Chronische Verwendung systemischer Immunsuppressiva, einschließlich Kortikosteroide • Jegliche experimentelle Agenzien oder Produkte • Bei Patienten mit HCV-Infektion vom GT 3: Arzneimittel, die laut Fachinformation von Rebetol[®] nicht verwendet werden sollen • Bestimmte pflanzliche/natürliche Nahrungsergänzungsmittel, die zu einer PK-Interaktion und damit zu einer niedrigeren oder höheren Exposition führen können; zudem ist die Verwendung von Aniodaron ab 60 Tage vor der ersten Dosis bis zum Ende der Behandlung nicht gestattet 21. Teilnahme an PK-Phase (PK-Lead-in): Patienten mit Zirrhose 22. Stationäre Behandlung einer psychiatrischen Erkrankung, Suizidversuch und/oder eine Phase der Behinderung aufgrund einer psychiatrischen Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	24 Zentren in Australien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	LDV/SOF 90 mg/400 mg einmal täglich oral für 12 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> • Therapie-naive Patienten (GT 1, 4, 5 oder 6) • Therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose (GT 1, 4, 5 oder 6) • Therapieerfahrene Patienten mit Zirrhose mit HCV-Infektion vom GT 4, 5 oder 6 (außer im Vereinigten Königreich) LDV/SOF 90 mg/400 mg einmal täglich oral für 24 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> • Therapieerfahrene Patienten mit Zirrhose mit HCV-Infektion vom GT 1 • Therapieerfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>HCV-Infektion vom GT 4, 5 oder 6 im Vereinigten Königreich</p> <p>LDV/SOF 90 mg/400 mg einmal täglich oral+RBV (gewichtsabhängig) täglich aufgeteilt in zwei Einzeldosen für 24 Wochen (nur im Vereinigten Königreich):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieerfahren Patienten mit HCV-Infektion vom GT 3 RBV-Dosis abhängig vom Körpergewicht: <ul style="list-style-type: none"> - <47 kg: 15 mg/kg/Tag - 47-49 kg: 600 mg/kg/Tag - 50-65 kg: 800 mg/kg/Tag - 66-80 kg: 1.000 mg/kg/Tag - 81-105 kg: 1.200 mg/kg/Tag - >105 kg: 1.400 mg/kg/Tag
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>AUC_{tau}</u> von LDV, SOF und SOF-Metabolit GS-331007: Der primäre Endpunkt in Bezug auf die PK-Phase ist die AUC_{tau} von LDV, SOF und SOF-Metabolit GS-331007, die zur Bestimmung der SOF/LDV Dosis erfasst wird. Die pharmakokinetische Messung wird am Ende der PK Lead-In Phase (Tag 10) vorgenommen.</p> <p><u>UE, die zum Abbruch der Studientherapie führen:</u> Der primäre Endpunkt in Bezug auf die Behandlungsphase sind UE, die zum Therapieabbruch führen. UE werden während der Studie durchgängig erfasst.</p> <p><u>SVR12:</u> Der zentrale Wirksamkeitsendpunkt ist SVR12, definiert als Anzahl/Anteil von Patienten mit dauerhaftem virologischem Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende. Ein SVR besteht bei Vorliegen eines HCV-RNA-Werts unterhalb der LLOQ des angewendeten Tests (COBAS® AmpliPrep®/COBAS® TaqMan® - HCV-Test v2.0; LLOQ: 15 I.E./mL).</p> <p>Imputationsregel: Ein fehlender HCV-RNA-Wert 12 Wochen nach Therapieende ist jeweils durch einen HCV-RNA-Wert <LLOQ zu ersetzen, sofern sowohl davor als auch danach ein HCV-RNA-Wert <LLOQ gemessen wird. Ansonsten ist ein fehlender HCV-RNA-Wert 12 Wochen nach Therapieende durch einen HCV-RNA-Wert ≥LLOQ zu ersetzen.</p> <p>Die HCV-RNA ist beim Screening, an Tag 1 sowie in Woche 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 bzw. bei einem vorzeitigen Abbruch zu bestimmen.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde in jeder Altersgruppe so gewählt, dass bei einer erwarteten SVR12-Rate von 90% die Grenzen eines

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zweiseitigen 95%-KI höchstens 5,9% von der erwarteten SVR12-Rate abweichen. Hierfür sollen etwa 100 Patienten in Gruppe 1 eingeschlossen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/ Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>AUC₀₋₂₄</u> von LDV, SOF und SOF-Metabolit GS-331007: Die PK-Parameter werden gelistet und anhand von deskriptiven Statistiken zusammengefasst. Um zu bewerten, ob in der pädiatrischen Population die PK im Steady State Ähnlichkeit im Vergleich zu Erwachsenen aufweist, werden die Daten aus dieser Studie mit zusammengefassten Daten von Erwachsenen verglichen. Für jeden der PK-Parameter wird das 90%-KI des Quotienten der geometrischen Mittel berechnet. Als

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Äquivalenzgrenzen werden 50% und 200% erachtet.</p> <p><u>UE, die zum Abbruch der Studientherapie führen:</u> Alle UE werden anhand MedDRA codiert und anhand auf Basis der Anzahl und des Anteils der betroffenen Patienten zusammengefasst.</p> <p><u>SVR12:</u> Es werden ein Punktschätzer und das zugehörige zweiseitige 95%-KI nach Clopper-Pearson für den Anteil Patienten mit SVR12 dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In Bezug auf SVR12 werden Subgruppenanalysen in Bezug auf die folgenden Merkmale dargestellt: Alter, Geschlecht, Rasse, Ethnie, Baseline Körpergewicht, Ansprechen auf die vorhergehende Therapie, IFN-Eignung, IL28B-GT, HCV-GT und HCV-Subgenotyp, Baseline HCV-RNA, Baseline ALT, Status der Studientherapie, Adhärenz in Bezug auf das Therapieschema der Studie. Zusätzlich wird auch jede der aufgezählten Subgruppen getrennt nach Behandlungserfahrung dargestellt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) nicht zutreffend b) 100 c) 100
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> - Screening des ersten Patienten: November 2014 - Einschluss des ersten Patienten: November 2014 - Einschluss des letzten Patienten: Oktober 2015 - Datenschnitt des den Angaben zugrunde liegenden Interimberichts: April 2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

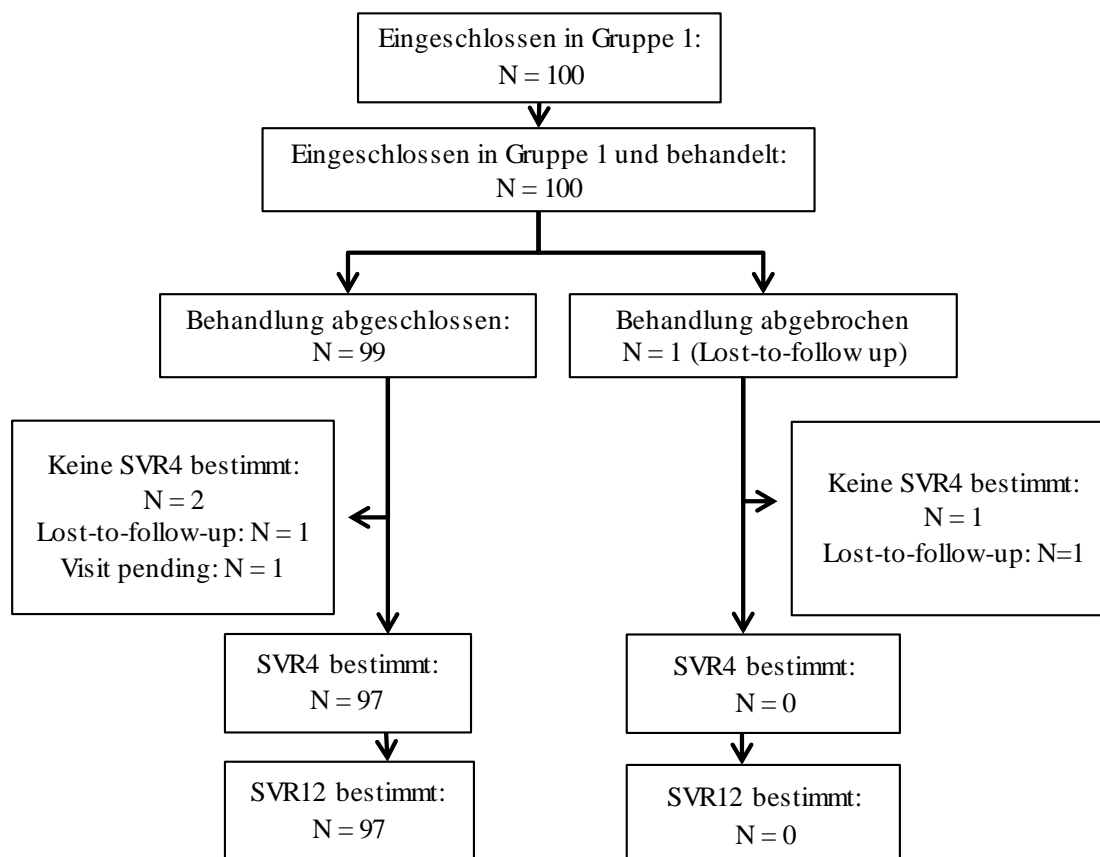


Abbildung 5: Flow Chart für Studie G337-1116 (Gruppe 1)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-51 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G337-1116 (Gruppe 1)

Studie: G337-1116 (Gruppe 1)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/- Ribavirin in Adolescents and Children with Chronic HCV-Infection	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte klinische Phase-II-Studie. Die Patienten wurden auf Grund ihrer Erkrankungscharakteristika einer Behandlung zugeteilt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine vergleichende Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine vergleichende Studie

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: SVR12**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Operationalisierung des Endpunkts SVR12 erfolgte analog zu Studien, die der G-BA bereits in vorhergegangenen Nutzenbewertungsverfahren für unterschiedliche antivirale Substanzen als adäquat betrachtet hat. Der Endpunkt SVR wurde in der betrachteten Studie durch eine objektive Messung bestimmt, weshalb eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht anzunehmen ist. Eine Messung der SVR12 liegt für 96 der 100 Patienten vor, die in Gruppe 1 eingeschlossen wurden, somit ist das ITT-Prinzip nicht verletzt. Die

Werte der vier Patienten, für die keine Messung der SVR12 vorliegt, wurden für die Auswertung imputiert. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte. In Bezug auf den Endpunkt per se liegen in der eingeschlossenen Studie somit keine relevanten verzerrenden Aspekte vor.

Bei der betrachteten Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte Studie ohne Kontrollarm, weshalb das Verzerrungspotenzial gemäß Dosiervorlage für alle Endpunkte der Studie als hoch einzustufen ist. Diese Vorgabe ist jedoch für den Endpunkt SVR12 in diesem Fall nicht zutreffend, da die Messung der SVR12 standardisierten und weithin anerkannten Kriterien folgt und der Endpunkt auch über Studien hinweg bei ausreichender Größe des Effekts als Vergleich der Wirksamkeit von antiviralen Substanzen dienen kann. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: UE

In der Studie G337-1116 wurden die UE standardisiert gemäß GCP erfasst und nach MedDRA kodiert. Daher erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemeinsam für alle hier betrachteten Operationalisierungen der UE.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgte standardisiert gemäß GCP. Insbesondere für SUE ist aufgrund der mit diesen Ereignissen verbundenen objektiven Kriterien nicht von einer relevanten Verzerrung durch das offene Studiendesign aufzugehen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle in die Gruppe 1 eingeschlossenen Patienten bei der Analyse der UE berücksichtigt wurden. Des Weiteren gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die den Endpunkt UE verzerren könnten.

Bei der betrachteten Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte Studie ohne Kontrollarm, weshalb das Verzerrungspotenzial gemäß Dosiervorlage für alle Endpunkte der Studie als hoch einzustufen ist. Diese Vorgabe ist jedoch für den Endpunkt UE in diesem Fall nicht zutreffend, da die Erhebung der UE standardisierten und weithin anerkannten Kriterien folgt und auch über Studien hinweg bei ausreichender Größe des Effekts als Vergleich der Sicherheit von antiviralen Substanzen dienen kann. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt niedrig eingeschätzt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Nur Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnissteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-) Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
