

IQWiG-Berichte – Nr. 586

**Sofosbuvir/Velpatasvir/
Voxilaprevir
(Chronische Hepatitis C) –
Addendum zum Auftrag A17-35**

Addendum

Auftrag: A18-05
Version: 1.0
Stand: 25.01.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Chronische Hepatitis C) – Addendum zum Auftrag A17-35

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

09.01.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-05

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Natalia Wolfram
- Catharina Brockhaus
- Petra Kohlepp
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Sofosbuvir, Velpatasvir, Voxilaprevir, Hepatitis C – Chronische, Nutzenbewertung, NCT02607800, NCT02639338, NCT02639247

Keywords: Sofosbuvir, Velpatasvir, Voxilaprevir, Hepatitis C – Chronic, Benefit Assessment, NCT02607800, NCT02639338, NCT02639247

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Datenverfügbarkeit zu spezifischen UEs der Studie POLARIS-2 und POLARIS-4.....	2
2.2 Zusammenfassung.....	4
3 Literatur	7
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	8
A.1 – DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1).....	8
A.2 – DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)....	10
A.3 – Ergänzende Darstellung für DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene (Fragestellung 7).....	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL (DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose) (Fragestellung 3.1)	3
Tabelle 2: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 3: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1).....	8
Tabelle 4: Alle SUE (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1).....	9
Tabelle 5: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.1).....	10
Tabelle 6: Alle SUE (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.1).....	11
Tabelle 7: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 1, mit und ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL	12
Tabelle 8: Alle SUE (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 1, mit und ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL	14
Tabelle 9: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, mit und ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL	15
Tabelle 10: Alle SUE (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, mit und ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL.....	16
Tabelle 11: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit und ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL	17
Tabelle 12: Alle SUE (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit und ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL.....	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CHC	chronische Hepatitis C
DAA	Direct antiviral Agent (direkt antiviral wirkende Substanz)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NS5A	Nichtstrukturprotein 5A
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SOF	Sofosbuvir
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VEL	Velpatasvir
VOX	Voxilaprevir

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.01.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-35 (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier [2] hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) zur Bewertung des Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) für Erwachsene mit chronischer Hepatitis-C(CHC)-Infektion vom Genotyp 2 ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) und vom Genotyp 3 ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) die Ergebnisse jeweils einer Teilpopulation der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) POLARIS-2 herangezogen. Diese Ergebnisse wurden für die Nutzenbewertung ebenfalls herangezogen.

Für die Erwachsenen mit CHC vom Genotyp 2 und 3, die mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA), nicht jedoch mit einem Inhibitor des Nichtstrukturproteins 5A (NS5A) vorbehandelt wurden (Teilpopulation innerhalb der Fragestellung 7), schloss der pU jeweils eine Teilpopulation der RCT POLARIS-4 ein. Diese Studie wurde nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie (patienten-individuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes) nicht umgesetzt ist. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Anhang der Bewertung ergänzend dargestellt [1].

Auf Basis der Daten des pU im Dossier war die vollständige Identifikation spezifischer unerwünschter Ereignisse (UEs) für die Teilpopulationen der Studie POLARIS-2 und die ergänzend dargestellte Studie POLARIS-4 nicht sichergestellt. Mit seiner Stellungnahme hat der pU ergänzende Angaben zu UEs nachgereicht, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [3,4]. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der vom pU vorgelegten Auswertungen zu UEs für die Studien POLARIS-2 und POLARIS-4 unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

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

2 Bewertung

2.1 Datenverfügbarkeit zu spezifischen UEs der Studie POLARIS-2 und POLARIS-4

In seinem Dossier [2] hatte der pU zur Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX für Erwachsene mit CHC vom Genotyp 2 ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) und vom Genotyp 3 ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) die Ergebnisse jeweils einer Teilpopulation der RCT POLARIS-2 vorgelegt. Diese Ergebnisse wurden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die DAA-vorbehandelten NS5A-naiven Erwachsenen mit CHC vom Genotyp 2 und 3 (Teilpopulation innerhalb der Fragestellung 7), schloss der pU jeweils eine Teilpopulation der RCT POLARIS-4 ein. Diese Studie wurde nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes) nicht umgesetzt ist. Die Ergebnisse der Teilpopulationen dieser Studie wurden im Anhang der Bewertung getrennt nach Genotyp des CHC-Virus ergänzend dargestellt [1].

Sowohl für die Studie POLARIS-2 als auch für die ergänzend dargestellte Studie POLARIS-4 wurden keine spezifischen UEs eingeschlossen. Der Grund hierfür war, dass der pU für die entsprechenden Teilpopulationen die Auswertungen aller UEs nach der Systemorganklasse (SOC) und bevorzugten Begriffen (PTs) nach dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung nicht vorgelegt hat.

Mit seiner Stellungnahme liefert der pU entsprechende Auswertungen auf der SOC- und PT-Ebenen für die UEs und schwerwiegenden UEs (SUE) nach. Entsprechend der in der Dossierbewertung [1] beschriebenen Methodik werden spezifische UEs anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt.

In den Anhängen A.1 und A.2 des vorliegenden Addendums werden für die Fragestellungen 2.1 und 3.1 und in Anhang A.3 für die ergänzend dargestellte Studie POLARIS-4 häufige UEs der jeweiligen Teilpopulation der Studien dargestellt.

Studie POLARIS-2, Fragestellung 2.1

Für die Fragestellung 2.1 werden auf Basis der beschriebenen Methodik keine spezifischen UEs ausgewählt. Das Ergebnis der Bewertung A17-35 (Zusatznutzen nicht belegt) bleibt für Fragestellung 2.1 daher unverändert.

Studie POLARIS-2, Fragestellung 3.1

Für die Fragestellung 3.1 wird der Endpunkt psychiatrische Erkrankungen (SOC) als spezifisches UE identifiziert. Psychiatrische Erkrankungen traten dabei nicht als SUE auf. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden dementsprechend der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Für psychiatrische Erkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen SOF/VEL/VOX (8 Wochen) und SOF/VEL (12 Wochen) zugunsten der Kombination SOF/VEL/VOX (relatives Risiko [RR]: 0,40; 95 %-KI: [0,20; 0,82]; $p = 0,009$). Aufgrund des offenen Studiendesigns und des 4-wöchigen Unterschieds in der Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen (12 Wochen für SOF/VEL/VOX, 16 Wochen für SOF/VEL) besteht für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial, sodass ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von SOF/VEL/VOX abgeleitet wird.

Für die Daten zu den spezifischen UEs liegen nur Ereignishäufigkeiten vor, für die das RR als Effektschätzer verwendet wurde. Bei der Interpretation des Ergebnisses ist zu berücksichtigen, dass dieses Effektmaß in der vorliegenden Datensituation hoch verzerrt ist und der beobachtete Unterschied zwischen den Studienarmen möglicherweise auf die unterschiedliche Beobachtungsdauer zurückzuführen ist. Das Ausmaß des geringeren Schadens für psychiatrische Erkrankungen wird daher als nicht quantifizierbar, maximal gering eingestuft. Unter Berücksichtigung der Verzerrung aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer ist der Effekt möglicherweise nicht mehr als geringfügig.

Tabelle 1 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 1: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL (DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose) (Fragestellung 3.1)

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal gering (Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen)	-
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir	

Zusammenfassend gibt es für DAA-naive Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3 und ohne Zirrhose einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, maximal geringen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX gegenüber SOF/VEL.

Ergänzend dargestellte Studie POLARIS-4, Fragestellung 7

Für die Studie POLARIS-4 werden auf Basis der beschriebenen Methodik für die Patientinnen und Patienten mit CHC-Virus vom Genotyp 1 und 2 der Endpunkt Diarrhö (PT) als spezifisches UE identifiziert. Es zeigt sich für beide Teilpopulationen jeweils ein Nachteil von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL. Für Patientinnen und Patienten mit CHC-Virus vom Genotyp 3 werden keine spezifischen UEs identifiziert.

Die Studie POLARIS-4 ist wie in der Bewertung A17-35 beschrieben nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet. Das Ergebnis der Bewertung A17-35 (Zusatznutzen nicht belegt) bleibt für Fragestellung 7 daher unverändert.

2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX aus der Dossierbewertung A17-35 für Fragestellung 3.1 wie folgt: Es gibt für DAA-naive Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3 ohne Zirrhose einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, maximal geringen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX gegenüber SOF/VEL. Unter Berücksichtigung der Verzerrung aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer ist der Effekt möglicherweise nicht mehr als geringfügig. Für die anderen Fragestellungen ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A17-35.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von SOF/VEL/VOX unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A17-35 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 1, ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 1, mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir	Zusatznutzen nicht belegt
DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir	Zusatznutzen nicht belegt
DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 2, mit kompensierter Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir	Zusatznutzen nicht belegt
DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, maximal geringen ^{b, c} Zusatznutzen
DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^{b, d}
DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 4, ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin	Zusatznutzen nicht belegt
DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 4, mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir	Zusatznutzen nicht belegt
DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 5, ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir	Zusatznutzen nicht belegt
DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 5, mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir	Zusatznutzen nicht belegt
DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 6, ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir	Zusatznutzen nicht belegt
DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 6, mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir	Zusatznutzen nicht belegt
DAA-erfahrene erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie vor allem bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen. ^e	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Patientinnen und Patienten mit HBV- oder HIV-Koinfektion wurden in der Studie nicht eingeschlossen.

c: Unter Berücksichtigung der Verzerrung aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer ist der Effekt möglicherweise nicht mehr als geringfügig.

d: In der herangezogenen Studie POLARIS-3 wurde Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir für 8 Wochen eingesetzt. Aussagen zum Zusatznutzen beim ebenfalls zulassungskonformen Einsatz von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir für 12 Wochen sind auf Basis der Studie nicht möglich.

e: Es wird gemäß Festlegung des G-BA davon ausgegangen, dass interferonbasierte Schemata für die Patientinnen und Patienten nicht infrage kommen.

CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (chronische Hepatitis C): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-35 [online]. 13.11.2017 [Zugriff: 17.11.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 559). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-35_Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Gilead Sciences. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 03.08.2017 [Zugriff: 12.12.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/306/#tab/dossier>.
3. Gilead. A phase 3, global, multicenter, randomized, open-label study to investigate the safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir/GS-9857 fixed-dose combination for 8 weeks compared to sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in direct-acting antiviral-naïve subjects with chronic HCV infection: study GS-US-367-1172 (POLARIS-2); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
4. Gilead. A phase 3, global, multicenter, randomized, open-label study to investigate the safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir/GS-9857 fixed-dose combination for 12 weeks and sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in direct-acting antiviral-experienced subjects with chronic HCV infection who have not received an NS5A inhibitor: study GS-US-367-1170 (POLARIS-4); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**A.1 – DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)**

Tabelle 3: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL/VOX (8 W) N = 49	SOF/VEL (12 W) N = 40
POLARIS 2		
Gesamtrate UE	26 (53,1)	24 (60,0)
Augenerkrankungen	0 (0)	2 (5,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (30,6)	11 (27,5)
Uebelkeit	4 (8,2)	4 (10,0)
Diarrhoe	7 (14,3)	3 (7,5)
Abdominalschmerz	1 (2,0)	2 (5,0)
Schmerzen Oberbauch	2 (4,1)	1 (2,5)
Bauch aufgetrieben	2 (4,1)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (16,3)	13 (32,5)
Ermuedung	5 (10,2)	10 (25,0)
Asthenie	1 (2,0)	2 (5,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	7 (14,3)	6 (15,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (8,2)	2 (5,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (12,2)	4 (10,0)
Arthralgie	2 (4,1)	0 (0)
Myalgie	3 (6,1)	1 (2,5)
Muskelspasmen	1 (2,0)	2 (5,0)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (18,4)	9 (22,5)
Kopfschmerz	9 (18,4)	5 (12,5)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (4,1)	3 (7,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (6,1)	1 (2,5)
Husten	2 (4,1)	0 (0)
Gefaesserkrankungen	2 (4,1)	0 (0)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen		

Tabelle 4: Alle SUE (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL/VOX (8 W) N = 49	SOF/VEL (12 W) N = 40
POLARIS 2		
Gesamtrate SUE	3 (6,1)	2 (5,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (2,0)	0 (0)
Cholelithiasis	1 (2,0)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	1 (2,0)	0 (0)
Perinealabszess	1 (2,0)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	1 (2,5)
Multiple Frakturen	0 (0)	1 (2,5)
Verkehrsunfall	0 (0)	1 (2,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (2,5)
Myositis	0 (0)	1 (2,5)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (2,5)
Suizidversuch	0 (0)	1 (2,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (2,0)	0 (0)
Asthma	1 (2,0)	0 (0)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen		

A.2 – DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)

Tabelle 5: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.1)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL/VOX (8 W) N = 91	SOF/VEL (12 W) N = 89
POLARIS 2		
Gesamtrate UE	72 (79,1)	73 (82,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	34 (37,4)	26 (29,2)
Uebelkeit	12 (13,2)	12 (13,5)
Diarrhoe	12 (13,2)	10 (11,2)
Abdominalschmerz	3 (3,3)	2 (2,2)
Schmerzen Oberbauch	4 (4,4)	0 (0)
Erbrechen	6 (6,6)	3 (3,4)
Obstipation	4 (4,4)	1 (1,1)
gastrooesophageale Refluxerkrankung	3 (3,3)	2 (2,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	38 (41,8)	35 (39,3)
Ermuedung	27 (29,7)	20 (22,5)
Asthenie	8 (8,8)	10 (11,2)
Fieber	4 (4,4)	1 (1,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	8 (8,8)	15 (16,9)
Nasopharyngitis	1 (1,1)	3 (3,4)
Infektionen der oberen Atemwege	0 (0)	5 (5,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (6,6)	3 (3,4)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	6 (6,6)	6 (6,7)
Appetit vermindert	5 (5,5)	4 (4,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	18 (19,8)	21 (23,6)
Arthralgie	6 (6,6)	7 (7,9)
Myalgie	3 (3,3)	3 (3,4)
Rueckenschmerzen	3 (3,3)	3 (3,4)
Muskelspasmen	1 (1,1)	5 (5,6)
Erkrankungen des Nervensystems	29 (31,9)	33 (37,1)
Kopfschmerz	23 (25,3)	27 (30,3)
Schwindelgefuehl	3 (3,3)	2 (2,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.1) (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL/VOX (8 W) N = 91	SOF/VEL (12 W) N = 89
SOC^a		
PT^a		
Psychiatrische Erkrankungen	9 (9,9)	22 (24,7)
Schlaflosigkeit	3 (3,3)	9 (10,1)
Angst	3 (3,3)	5 (5,6)
Reizbarkeit	2 (2,2)	5 (5,6)
Depression	0 (0)	3 (3,4)
Schlafstoerung	0 (0)	3 (3,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (7,7)	10 (11,2)
Schmerzen im Oropharynx	5 (5,5)	2 (2,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (7,7)	8 (9,0)
Ausschlag	3 (3,3)	1 (1,1)
Gefaesserkrankungen	4 (4,4)	2 (2,2)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen		

Tabelle 6: Alle SUE (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.1)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL/VOX (8 W) N = 91	SOF/VEL (12 W) N = 89
SOC^a		
PT^a		
POLARIS 2		
Gesamtrate SUE	2 (2,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,1)	0 (0)
Duenn darmobstruktion	1 (1,1)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (1,1)	0 (0)
Rueckenschmerzen	1 (1,1)	0 (0)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen		

A.3 – Ergänzende Darstellung für DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene (Fragestellung 7)

DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 1, mit und ohne Zirrhose

Tabelle 7: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 1, mit und ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL/VOX (12 W) N = 78 ^b	SOF/VEL (12 W) N = 66 ^b
SOC^a		
PT^a		
POLARIS 4		
Gesamtrate UE	63 (80,8) ^b	50 (75,8) ^b
Herzerkrankungen	1 (1,3) ^b	3 (4,5) ^b
Augenerkrankungen	2 (2,6) ^b	3 (4,5) ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	35 (44,9) ^b	22 (33,3) ^b
Diarrhoe	19 (24,4) ^b	5 (7,6) ^b
Uebelkeit	12 (15,4) ^b	4 (6,1) ^b
Schmerzen Oberbauch	5 (6,4) ^b	4 (6,1) ^b
Obstipation	2 (2,6) ^b	3 (4,5) ^b
Mundtrockenheit	1 (1,3) ^b	2 (3,0) ^b
Abdominalschmerz	2 (2,6) ^b	5 (7,6) ^b
Erbrechen	3 (3,8) ^b	2 (3,0) ^b
Flatulenz	3 (3,8) ^b	1 (1,5) ^b
Dyspepsie	2 (2,6) ^b	2 (3,0) ^b
Zahnschmerzen	3 (3,8) ^b	0 (0)
abdominale Beschwerden	3 (3,8) ^b	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (29,5) ^b	24 (36,4) ^b
Ermuedung	17 (21,8) ^b	13 (19,7) ^b
Asthenie	4 (5,1) ^b	4 (6,1) ^b
vermehrte Energie	2 (2,6) ^b	2 (3,0) ^b
Gefuehl anormal	0 (0)	2 (3,0) ^b
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	15 (19,2) ^b	13 (19,7) ^b
Infektionen der oberen Atemwege	5 (6,4) ^b	2 (3,0) ^b
Nasopharyngitis	3 (3,8) ^b	4 (6,1) ^b
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (5,1) ^b	4 (6,1) ^b
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	3 (3,8) ^b	5 (7,6) ^b
Appetit vermindert	2 (2,6) ^b	3 (4,5) ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 1, mit und ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL/VOX (12 W) N = 78 ^b	SOF/VEL (12 W) N = 66 ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (14,1) ^b	14 (21,2) ^b
Rueckenschmerzen	6 (7,7) ^b	4 (6,1) ^b
Arthralgie	3 (3,8) ^b	2 (3,0) ^b
Schmerz in einer Extremitaet	0 (0)	2 (3,0) ^b
Erkrankungen des Nervensystems	32 (41,0) ^b	23 (34,8) ^b
Kopfschmerz	25 (32,1) ^b	22 (33,3) ^b
Schwindelgefuehl	5 (6,4) ^b	0 (0)
Lethargie	3 (3,8) ^b	1 (1,5) ^b
Psychiatrische Erkrankungen	10 (12,8) ^b	8 (12,1) ^b
Schlaflosigkeit	5 (6,4) ^b	0 (0)
Reizbarkeit	0 (0)	2 (3,0) ^b
Angst	1 (1,3) ^b	2 (3,0) ^b
Abnorme Traeume	0 (0)	2 (3,0) ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (11,5) ^b	9 (13,6) ^b
Husten	3 (3,8) ^b	3 (4,5) ^b
Schmerzen im Oropharynx	1 (1,3) ^b	3 (4,5) ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8 (10,3) ^b	7 (10,6) ^b
Ausschlag	3 (3,8) ^b	1 (1,5) ^b
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 (0)	2 (3,0) ^b
Gefaesserkrankungen	4 (5,1) ^b	2 (3,0) ^b
Hypertonie	2 (2,6) ^b	2 (3,0) ^b
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: eigene Berechnung		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen		

Tabelle 8: Alle SUE (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 1, mit und ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL/VOX (12 W) N = 78 ^b	SOF/VEL (12 W) N = 66 ^b
POLARIS 4		
Gesamtrate SUE	3 (3,8) ^b	3 (4,5) ^b
Herzerkrankungen	1 (1,3) ^b	1 (1,5) ^b
angina pectoris instabil	0 (0)	1 (1,5) ^b
Herzinsuffizienz dekompensiert	1 (1,3) ^b	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,3) ^b	0 (0)
Abdominalhernie	1 (1,3) ^b	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,3) ^b	1 (1,5) ^b
Verkehrsunfall	0 (0)	1 (1,5) ^b
Toxizität gegenüber verschiedenen Agenzien	1 (1,3) ^b	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (1,5) ^b
lumbale spinale Stenose	0 (0)	1 (1,5) ^b
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: eigene Berechnung		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen		

DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, mit und ohne Zirrhose

Tabelle 9: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, mit und ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL/VOX (12 W) N = 31	SOF/VEL (12 W) N = 33
POLARIS 4		
Gesamtrate UE	21 (67,7)	20 (60,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (38,7)	6 (18,2)
Diarrhoe	8 (25,8)	0 (0)
Uebelkeit	3 (9,7)	1 (3,0)
Obstipation	1 (3,2)	2 (6,1)
Mundtrockenheit	3 (9,7)	0 (0)
gastrooesophageale Refluxerkrankung	2 (6,5)	0 (0)
haeufige Darmentleerungen	2 (6,5)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (35,5)	14 (42,4)
Ermuedung	9 (29,0)	11 (33,3)
Asthenie	1 (3,2)	2 (6,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	5 (16,1)	2 (6,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	3 (9,1)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	2 (6,5)	1 (3,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (25,8)	7 (21,2)
Rueckenschmerzen	1 (3,2)	2 (6,1)
Arthralgie	3 (9,7)	1 (3,0)
Myalgie	2 (6,5)	3 (9,1)
Muskelspasmen	2 (6,5)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (41,9)	8 (24,2)
Kopfschmerz	10 (32,3)	6 (18,2)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (9,7)	2 (6,1)
Schlaflosigkeit	3 (9,7)	1 (3,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (3,2)	2 (6,1)
Haematurie	0 (0)	2 (6,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	3 (9,7)	1 (3,0)
Husten	2 (6,5)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (12,9)	3 (9,1)
naechtliche Schweissausbrueche	2 (6,5)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, mit und ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fortsetzung)

a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen

Tabelle 10: Alle SUE (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, mit und ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL/VOX (12 W) N = 31	SOF/VEL (12 W) N = 33
POLARIS 4		
Gesamtrate SUE	0 (0)	1 (3,0)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	1 (3,0)
apoplektischer Insult	0 (0)	1 (3,0)

a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen

DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit und ohne Zirrhose

Tabelle 11: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit und ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL/VOX (12 W) N = 54	SOF/VEL (12 W) N = 52
POLARIS 4		
Gesamtrate UE	41 (75,9)	41 (78,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0)	2 (3,8)
Augenerkrankungen	2 (3,7)	1 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (40,7)	16 (30,8)
Diarrhoe	7 (13,0)	2 (3,8)
Uebelkeit	7 (13,0)	7 (13,5)
Schmerzen Oberbauch	2 (3,7)	1 (1,9)
Obstipation	5 (9,3)	0 (0)
Abdominalschmerz	0 (0)	3 (5,8)
Erbrechen	0 (0)	2 (3,8)
Flatulenz	1 (1,9)	2 (3,8)
Dyspepsie	2 (3,7)	0 (0)
Zahnschmerzen	1 (1,9)	2 (3,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (31,5)	24 (46,2)
Ermuedung	13 (24,1)	19 (36,5)
Asthenie	2 (3,7)	3 (5,8)
Oedem peripher	1 (1,9)	2 (3,8)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	12 (22,2)	7 (13,5)
Infektion der oberen Atemwege	2 (3,7)	1 (1,9)
Grippe	2 (3,7)	0 (0)
Ohreninfektion	0 (0)	2 (3,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (7,4)	3 (5,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (16,7)	9 (17,3)
Rueckenschmerzen	2 (3,7)	2 (3,8)
Arthralgie	3 (5,6)	1 (1,9)
Myalgie	2 (3,7)	0 (0)
Muskelspasmen	1 (1,9)	2 (3,8)
Schmerz in einer Extremitaet	1 (1,9)	2 (3,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit und ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL/VOX (12 W) N = 54	SOF/VEL (12 W) N = 52
SOC^a		
PT^a		
Erkrankungen des Nervensystems	15 (27,8)	19 (36,5)
Kopfschmerz	9 (16,7)	15 (28,8)
Schwindelgefuehl	2 (3,7)	2 (3,8)
Aufmerksamkeitsstoerungen	0 (0)	2 (3,8)
Lethargie	2 (3,7)	1 (1,9)
Synkope	0 (0)	2 (3,8)
Psychiatrische Erkrankungen	9 (16,7)	9 (17,3)
Schlaflosigkeit	1 (1,9)	2 (3,8)
Reizbarkeit	2 (3,7)	5 (9,6)
Schlafstoerung	3 (5,6)	0 (0)
Nervositaet	0 (0)	2 (3,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (11,1)	7 (13,5)
Husten	0 (0)	3 (5,8)
Schmerzen im Oropharynx	3 (5,6)	1 (1,9)
Nasenverstopfung	2 (3,7)	1 (1,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (3,7)	7 (13,5)
Ausschlag	1 (1,9)	2 (3,8)
Pruritus	0 (0)	4 (7,7)
Gefaesserkrankungen	3 (5,6)	0 (0)
Hypertonie	2 (3,7)	0 (0)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen		

Tabelle 12: Alle SUE (SOC / PT) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit und ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL/VOX (12 W) N = 54	SOF/VEL (12 W) N = 52
POLARIS 4		
Gesamtrate SUE	1 (1,9)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (1,9)	0 (0)
Bandscheibenprotrusion	1 (1,9)	0 (0)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen		